

**Trabajo de Fin de Grado – Grado en Medicina**

**EVALUACIÓN DE LA PREVALENCIA DE SÍNTOMAS Y CALIDAD  
DE VIDA EN PACIENTES CON INFECCIÓN RESPIRATORIA POR  
COVID-19 AL AÑO DE INGRESO EN UNA UNIDAD DE  
CUIDADOS INTENSIVOS**

**Autora:** Raquel Navarro Alcaraz

**Tutora:** María Lidón Mateu Campos

**Cotutora:** Susana Altaba Tena

**Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital General  
Universitario de Castellón**

**Curso académico 2022/2023**

**Mayo 2023**

## ÍNDICE

1. RESUMEN.....	1
2. ABSTRACT .....	2
3. EXTENDED SUMMARY .....	3
4. INTRODUCCIÓN.....	7
5. OBJETIVOS .....	10
6. MATERIAL Y MÉTODOS .....	11
6.1. Diseño del estudio. ....	11
6.2. Pacientes objeto de estudio.....	11
6.2.1. Criterios de inclusión .....	12
6.2.2. Criterios de exclusión .....	12
6.3. Metodología y recogida de datos .....	12
6.4. Variables a estudio .....	14
6.4.1. Variables demográficas .....	14
6.4.2. Variables analíticas.....	14
6.4.3. Índices de Gravedad.....	14
6.4.4. Variables epidemiológicas .....	15
6.4.5. Variables obtenidas de la anamnesis y test .....	15
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	15
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	16
9. RESULTADOS .....	17
10. DISCUSIÓN.....	26
11. CONCLUSIONES.....	31
12. AGRADECIMIENTOS.....	32
13. BIBLIOGRAFÍA.....	33
14. ANEXOS.....	37
ANEXO I .....	37
ANEXO II .....	42
ANEXO III .....	44
ANEXO IV .....	46
ANEXO V.....	53
ANEXO VI.....	54
ANEXO VII.....	56
ANEXO VIII.....	59
ANEXO IX.....	61

## **ÍNDICE DE TABLAS**

<b>Tabla 1.</b> Características sociodemográficas y de gravedad de la población a estudio.....	18
--	----

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

<b>Figura 1.</b> Diagrama de flujo de la población a estudio.....	17
---	----

<b>Figura 2.</b> Resultados de la escala de gravedad del TEPT: reexperimentación. .....	21
--	----

<b>Figura 3.</b> Resultados de la escala de gravedad del TEPT: evitación.....	22
---	----

<b>Figura 4.</b> Resultados de la escala de gravedad del TEPT: aumento de la activación. ....	24
---	----

<b>Figura 5.</b> Manifestaciones somáticas de la ansiedad .....	24
---	----

<b>Figura 6.</b> Evolución de las variables analíticas en las primeras 72 horas de ingreso en UCI. ....	25
---	----

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

**UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos.

**HGUCS:** Hospital General Universitario de Castellón.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**SDRA:** Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo.

**SARS:** Síndrome Agudo Respiratorio.

**FMO:** Fallo Multiorgánico.

**VMI:** Ventilación Mecánica Invasiva.

**VMNI:** Ventilación Mecánica No Invasiva

**IL:** interleuquina.

**PCR:** Proteína C Reactiva.

**PCT:** Procalcitonina.

**HTA:** Hipertensión Arterial.

**DM:** Diabetes Mellitus.

**EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

**TEPT:** Trastorno de Estrés Postraumático.

**IMC:** Índice de Masa Corporal.

**VMNI:** Ventilación mecánica no invasiva.

**VMI:** Ventilación mecánica invasiva.

**SON:** Suplemento Oral Nutricional.

**ABVD:** Actividades Básicas de la Vida Diaria.

**BAI:** Cuestionario de ansiedad de Beck.

**IC:** Intervalo de Confianza.

**APACHE:** *Acute Physiology Health Evaluation.*

**SAPS:** *Simplified Acute Physiology Score.*

**SOFA:** *Sequential Organ Failure Assessment.*

**OR:** *Odds Ratio.*

**CPAP:** *Continuous Positive Airway Pressure.*

## 1. RESUMEN

Los pacientes que sobreviven a un ingreso en UCI pueden presentar secuelas físicas, psíquicas y neurocognitivas al alta, que constituyen el síndrome post UCI (*post intensive care syndrome: PICS*). El síndrome post COVID descrito tras la pandemia, presenta síntomas similares al PICS y, su incidencia ha aumentado en los últimos años.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la prevalencia de síntomas de COVID persistente en pacientes ingresados en UCI a los 18 meses de ingreso.

Se trata de un estudio prospectivo observacional de una cohorte de 77 pacientes ingresados en UCI desde agosto de 2020 hasta abril de 2021.

La hipertensión fue la comorbilidad más frecuente (38,96%), con un 51,95% de pacientes con obesidad. Un 46,75% presentaban artralgias y un 41,56% fatiga, 56,58% presentaban alteraciones cognitivas y la ansiedad estaba presente en el 33,77%. La sensación de entumecimiento (14,29%) y la incapacidad de relajarse (12,99) fueron los síntomas más frecuentes tras responder al cuestionario de ansiedad de Beck. Las manifestaciones somáticas a destacar fueron: dolor de cabeza y palpitaciones (18,5%) y sensación de parestesias (22,98%). El 15,58% mostraba reexperimentación de su ingreso en UCI con la escala de trastorno de estrés postraumático. El valor de la ferritina y la IL-6 al ingreso se relaciona con mialgias: [OR 1 (IC 95% 1-1,01);  $p= 0,004$ ] y [OR 1,03 (IC 95% 1,01-1,05);  $p= 0,0004$ ], respectivamente.

La prevalencia de síntomas post COVID a los 18 meses del ingreso en UCI es elevada, afectando a las tres esferas: física, cognitiva y psíquica.

**Palabras clave:** COVID-19, síndrome post COVID, síndrome post UCI, Unidad de Cuidados Intensivos, marcadores inflamatorios.

## 2. ABSTRACT

Patients who survive an intensive care unit (ICU) admission may present physical, psychological, and neurocognitive sequelae at discharge, which constitute the post-intensive care syndrome (PICS). The post-COVID syndrome described after the pandemic presents symptoms similar to PICS and its incidence has increased in recent years.

The main objective of this study was to evaluate the prevalence of persistent COVID symptoms in patients admitted to the ICU 18 months after admission.

This is a prospective observational study of a cohort of 77 patients admitted to the ICU from August 2020 to April 2021.

Hypertension was the most frequent comorbidity (38.96%), with 51.95% of patients being obese. Arthralgia was present in 46.75% and fatigue in 41.56%. Cognitive alterations were present in 56.58%, while anxiety was present in 33.77%. Numbness (14.29%) and inability to relax (12.99%) were the most frequent symptoms reported on Beck's Anxiety Questionnaire. Somatic manifestations included headache and palpitations (18.5%) and paresthesia sensation (22.98%). Re-experiencing their ICU admission was reported by 15.58% using post-traumatic stress disorder (PTSD) scale. The value of ferritin and IL-6 at admission is related with myalgias: [OR1(IC95%1-1,01); p=0,004] and [OR1,03(IC95%1,01-1,05); p=0,0004], respectively.

The prevalence of post-COVID symptoms at 18 months after ICU discharge is high, affecting all three spheres: physical, cognitive, and psychological.

**Key words:** COVID-19, post-COVID syndrome, post-intensive care syndrome, Intensive Care Unit, inflammatory markers.

### 3. EXTENDED SUMMARY

#### **BACKGROUND**

Three years ago, the SARS-CoV-2 virus was declared a global public health emergency. 5 to 20% of the population required admission to the Intensive Care Unit (ICU). Subsequently, functional, psychological and neurocognitive sequelae appeared which have been coined with the term “post-intensive care syndrome” (PICS). It is defined as "physical, mental or cognitive damage that persists after admission to an ICU for a serious illness".

In the context of the pandemic, post-COVID syndrome appeared. It has been declared that its prevalence reaches up to 85% in hospitalized patients. It has predisposing factors and it entails a series of physical symptoms such as fatigue and dyspnea, and neurocognitive manifestations as headache, anxiety, stress, sleep problems, etc.

Numerous studies highlight a relationship between PICS and post-COVID syndrome. They can overlap in different aspects (physical and cognitive symptoms, predisposing factors, etc). Therefore, understanding the different clinical consequences of patients after COVID infection and after their discharge from ICU would help to propose a multidisciplinary approach and proper recovery for these patients.

#### **OBJECTIVES**

The **main objective** is to assess the prevalence of persistent COVID symptoms in patients admitted to intensive care unit (ICU) 18 months after discharge.

The **secondary objectives** are:

1. Determine the main physical, psychological, and neurocognitive sequelae in patients admitted to ICU for SARS-CoV-2 at 18 months after their discharge from ICU.

2. Determine the incidence of post-traumatic stress disorder (PTSD) in patients admitted to ICU for SARS-CoV-2 at 18 months after their discharge from ICU.
3. Relate inflammatory markers upon admission to ICU and presence of persistent COVID at 18 months after their discharge from ICU.
4. Establish the relationship between risk factors and comorbidities associated with the presence of persistent COVID at 18 months after their discharge from ICU.

## **METHODOLOGY**

This is a prospective, observational study in a cohort of patients evaluated in consultation after admission to an Intensive Care Unit (ICU) with 31 beds belonging to the “*Hospital General Universitario de Castellón*” (HGUC). Patients admitted to the ICU for COVID respiratory infection from August 2020 to April 2021 were included.

**Demographic** variables (age, height, sex, medical history, risk factors, environmental factors, source of admission, type of ventilation, type of nutrition, date of discharge from ICU and hospitalization, date of symptom onset, date of positive SARS-CoV-2 diagnosis, date of ICU and hospital admission, need for organic support) and **epidemiological** variables (stay in hospital ward, ICU stay and hospital stay) were collected.

In addition, **severity indexes** were taken into account: APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), SAPS 3 (Simplified Acute Physiology Score) and SOFA (Sequential Organ Failure Assessment).

**Analytical variables** that have been collected include: C-reactive protein (CRP), D-dimer, procalcitonin (PCT), ferritin, interleukin-6 (IL-6) and lymphocytes. The last variables include **data obtained from anamnesis and a variety of tests:** symptoms of dysautonomia, neurological symptoms, and musculoskeletal symptoms, 6-minute walk test, timed up and go test, Beck Anxiety Inventory (BAI), post-traumatic stress disorder (PTSD) severity scale and Zarit Scale.



Post-COVID symptomatology variables and questionnaires were obtained prospectively; clinical, demographic, epidemiological, and analytical variables were retrospectively obtained from medical records (using the *Orion clinic* program).

A database was constructed using Excel platform. Subsequently, a statistical analysis was carried out using Stata 14.2 software. First, a descriptive analysis was performed where qualitative variables were expressed in numbers (percentage) and quantitative ones in means (standard deviation) or medians (percentiles), depending on their normal distribution or not respectively. Second, univariate analysis of the variables through logistic regression was conducted.

## **RESULTS**

72.73% of patients came from the infectious disease hospitalization ward. Hypertension was the most frequent comorbidity (38.96%), and hypothyroidism is present in 7.79% of patients. 51.95% were obese (type I). The SOFA scale score was 3 (3-5). 12,99% of patients required vasopressor support and 11,68% received invasive ventilatory support, 5 (6,49%) being intubated upon admission and another 4 (5,2%) being intubated during their evolution in intensive care unit (ICU); duration of invasive mechanical ventilation was 9 days (5,5-13,5).

The most frequent physical manifestations are arthralgia (46,75%) and fatigue (41,56%), while headache (29,87%), asthenia (46 ,75%), sleep problems (36.36%), stress (31.17%), anxiety (26.32%) and depression (33.77%) are notable neurocognitive symptoms.

**Beck Anxiety Inventory** (BAI) showed that 9,09 % of patients felt severe fear that something bad would happen to them and an additional 5,19 % felt severely frightened.

On the **severity scale of symptoms of post-traumatic stress disorder (PTSD)**, 6.49% responded "more than 5 times a week" to the question "Do you experience intense psychological distress when exposed to internal or external stimuli that symbolize or remind you of some aspect related to admission to ICU?". 7.79% of patients in the study reported a decrease in affective capacity

from 2-4 times per week, 14.47% of patients experienced difficulty falling asleep from 2-4 times per week, and 7.79% reported difficulty concentrating more than 5 times per week.

On the **Zarit scale**, to the question "Are you afraid for your family member's future?", 10.39% answered that it "almost always" happened to them.

The analysis of inflammatory markers revealed elevated values of CPR (C-reactive protein) [81.1 (41.7-163.385)], ferritin [859 (507.5-1621)] and interleukin-6 (IL-6) [25.5 (10.85-75.35)] at the time of admission to the ICU. The PCR and IL-6 decreased over the first few days, while ferritin remained stable. Lymphopenia has been maintained since admission, also observed after 48 hours: 670 (450-840) at 24 hours and 635 (460-840) at 48 hours.

In the univariate analysis, significant results were found between the ferritin value upon admission and myalgia [OR 1 (95% CI 1-1.01); p=0.004], with a median ferritin level of 1019 [666-1868] in patients with myalgia. Significant findings were also found between IL-6 values upon admission and myalgia [OR 1.03 (95% CI 1.01-1.05); p=0.0004], with a median IL6 level of 32.7 [18.5-102] in patients with myalgia.

## **CONCLUSIONS**

The prevalence of post-COVID symptoms 18 months after admission to the intensive care unit (ICU) is high and affects physical, cognitive, and psychological domains. The most frequent physical symptoms are arthralgias and fatigue. Headache and cognitive alterations are predominant neurological symptoms. Anxiety is present in most patients, resembling the post-Intensive Care syndrome (PICS). Ferritin and interleukin-6 (IL-6) have a clear relationship with myalgias, However, this relationship has not been manifested with the rest of the inflammatory markers. Weight and hypothyroidism are associated with symptoms after discharge without any causal relationship that justifies it.

#### 4. INTRODUCCIÓN

Hace ya tres años, que el virus SARS-CoV-2 procedente de Wuhan (China), fue declarado emergencia de salud pública a nivel mundial (1). De acuerdo con la organización mundial de la salud (OMS) (2), desde el inicio de la pandemia hasta día de hoy los casos totales han sido 664 millones, incluyendo 6 millones de muertes.

La enfermedad provocada por el virus SARS-COV-2 es una infección multisistémica que se puede manifestar dentro de un amplio espectro de severidad; desde la enfermedad más leve, hasta su forma más grave (denominándose esta Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo: SDRA) (3,4). Entre el 5-20% de los pacientes que evolucionan a una infección grave, requieren ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (5) por fallo respiratorio, con necesidad de soporte ventilatorio invasivos o no invasivo (6). La alteración de la inmunidad asociada a la “tormenta de citoquinas” (elevación de las citoquinas IL 1  $\beta$ , IL-6, IL-2 e IL-10) es lo que da lugar a la infección aguda grave por SARS-CoV-2 (4). En un estudio cohortes prospectivo realizado en Nueva York, se estudiaron 257 pacientes con diagnóstico de infección aguda grave por COVID 19 y mostraron que el aumento de ciertos marcadores de inflamación como IL-6, PCR, dímero D, troponinas y procalcitonina, así como la linfopenia en la fase aguda de la enfermedad tenían clara relación con la infección grave por COVID 19. Sin embargo, el aumento de IL-6 y dímero D, no se relacionaba con la mortalidad intrahospitalaria (5).

Tras el alta de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), no todos los pacientes logran una recuperación completa, apareciendo importantes secuelas funcionales, psíquicas y neurocognitivas que se han acuñado con el término síndrome post UCI (*post intensive care syndrome*: PICS) (7). Se define como el “daño físico, mental o cognitivo que persiste después del ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos por una enfermedad grave” y estos síntomas impactan de forma negativa en la calidad de vida (8).

En el contexto de la pandemia y los síntomas persistentes tras la resolución de la infección aguda por SARS-CoV-2, surgió una nueva entidad: COVID persistente (“long” COVID en inglés). Aunque en el momento, no existía una justificación sólida y evidente para que esta nueva entidad se debiera a la infección aguda, los síntomas tenían repercusión en la salud de cada uno de los pacientes a medio y a largo plazo (9).

El término COVID persistente ha sufrido constantes cambios en cuanto al modo de denominación, siendo los siguientes algunos términos para referirse al mismo: “COVID persistente”, “síndrome post agudo COVID-19”, “trastornos post COVID”, “síndrome post COVID” ...). Aunque cada vez se reconoce más como “síndrome post COVID”, aún en la actualidad, no existe una nomenclatura consensuada (9, 10).

El síndrome post COVID fue por primera vez identificado en primavera del año 2020 (10). Se observó que muchos pacientes (20-90%), continuaban con síntomas semanas después de la infección aguda, siendo más alto el porcentaje en pacientes hospitalizados, sobre todo en Unidades de Cuidados Intensivos (11). Poco tiempo después, fue definido por Greenhalgh et al. (12) como “la enfermedad asociada a COVID-19 que se extendía más allá de las 3 semanas desde el inicio de los síntomas”. Así mismo, definía COVID crónico en aquellos pacientes en los que “los síntomas se extendían más allá de 12 semanas desde el inicio de los síntomas”.

En un intento de consensuar conceptos a cerca de esta nueva entidad, Becker et al. (13) propusieron una clasificación, dividiendo el síndrome en varios tipos y subtipos teniendo en cuenta, entre otros parámetros, el inicio y la duración de los síntomas. Le siguieron Amenta et al. (14) con una segunda clasificación basada en los síntomas de la infección y, por último, se sumaron Fernández-de-las-Peñas et al. (15) que, con el pensamiento de que el síndrome post COVID era una entidad infradiagnosticada, lo clasificaron en función del tiempo entre la infección aguda y la persistencia de síntomas.

La incidencia se ha estimado entre el 60-80% a las 8 semanas y entre el 40-50% a las 10-14 semanas (9), llegando hasta el 85% pacientes hospitalizados (10).

Un estudio retrospectivo valoró los factores predictores para este nuevo síndrome donde el 13.3% presentaban síntomas más allá de los 28 días, el 4.5% más allá de las 8 semanas y el 2.3% más allá de las doce semanas, demostrando a su vez, que el hecho de tener 5 o más síntomas durante la primera semana, predisponía a la aparición de síndrome post COVID (16). Cummings et al. (5) observaron que el 82% tenían algún tipo de enfermedad crónica. La enfermedad predominante era la hipertensión arterial (HTA), seguido de la diabetes mellitus (DM), y cerca del 50% de los pacientes eran obesos. No obstante, la gravedad de la infección aguda no se relaciona con síntomas como las palpitaciones, tos, anosmia y dolor torácico, siendo esto lo opuesto a lo ocurrido con la fatiga y la disnea, que sí están relacionadas con la severidad de la fase aguda de la infección.

La fisiopatología del síndrome post COVID, se define como multifactorial, aunque carece de una exhaustiva investigación (10,17). Sin embargo, se sabe que la inflamación persistente constituye un eslabón irreemplazable, estando asociada a otros fenómenos como la disfunción del sistema nervioso, el daño endotelial y el tromboembolismo (10).

Según un estudio realizado por Carfi et al. donde evaluaron los síntomas después de la infección aguda por COVID-19 de 143 pacientes, de los cuales 18 ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), los principales síntomas del síndrome post COVID son la fatiga y la disnea (18). Dentro de las alteraciones neurológicas, la cefalea es el síntoma predominante; y con respecto a las manifestaciones psicológicas y psiquiátricas se destacan: ansiedad, insomnio, depresión, trastorno de estrés postraumático, problemas de concentración, problemas de memoria, alteraciones del sueño... (11, 19).

La situación posterior a la infección aguda por COVID-19, así como la escasez de investigación hasta el momento hace que el síndrome post COVID sea un problema creciente de salud actualmente (20). Un estudio prospectivo

que comparaba la calidad de vida de pacientes con síndrome post COVID y la calidad de vida de pacientes sanos, se demostraba que el grupo de pacientes con síndrome post COVID tenía una peor calidad de vida, claramente asociada a COVID persistente (21). Además, se ven afectados también otros aspectos clave en la vida cotidiana, como el tiempo de reincorporación laboral, llegando a necesitar en ocasiones, el abandono del trabajo (7).

Un estudio cohortes retrospectivo cuyo objetivo radicaba en determinar la prevalencia de síndrome post UCI al año de ingreso, corroboró que 2/3 del total de personas que sufrieron enfermedad grave por COVID-19, presentaban daños en al menos uno, de los tres dominios afectados por el síndrome (físico, mental y cognitivo) (8). Cada día de ingreso disminuía un 11% la fuerza muscular, dificultando posteriormente la salud y la calidad de vida. Estos datos señalan una relación muy estrecha entre el síndrome post COVID y el PICS, en los que tanto la sintomatología como los factores de riesgo son superponibles a ambos (7).

La mayor parte de la literatura publicada hasta este momento recoge los datos de pacientes hospitalizados, incluyendo tanto pacientes ingresados en UCI como en sala de hospitalización, aunque en el análisis por subgrupos remarcan que esta sintomatología es mayor en los pacientes de UCI.

Conocer las secuelas físicas, psíquicas y cognitivas de los pacientes que sobreviven a un ingreso en UCI por infección por COVID, puede ayudar a plantear estrategias de mejora para su recuperación (7, 9, 22).

## 5. OBJETIVOS

El **objetivo principal** de la investigación es evaluar la prevalencia de síntomas de COVID persistente en pacientes ingresados en UCI a los 18 meses de ingreso.

Respecto a los **objetivos secundarios**, estos son:

- 1) Determinar las principales secuelas físicas, psíquicas y neurocognitivas en pacientes ingresados en UCI por SARS-CoV-2 a los 18 meses posteriores de su ingreso en UCI.
- 2) Determinar la incidencia de estrés postraumático en pacientes ingresados en UCI por SARS-CoV-2 a los 18 meses de su ingreso en UCI.
- 3) Relacionar marcadores inflamatorios al ingreso en UCI y presencia de COVID persistente a los 18 meses de su ingreso en UCI.
- 4) Establecer la relación entre factores de riesgo y comorbilidades asociadas a la presencia de COVID persistente a los 18 meses de su ingreso en UCI.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **6.1. Diseño del estudio.**

Se trata de un estudio prospectivo, observacional en una cohorte de pacientes valorados en consulta tras ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con dotación de 31 camas durante la etapa de la pandemia en un hospital de tercer nivel perteneciente al Departamento de Salud de Castellón y a la *Conselleria de Sanitat Universal y Salut Pública de la Comunitat Valenciana*.

### **6.2. Pacientes objeto de estudio**

En la población de estudio, se incluyeron aquellos pacientes ingresados en UCI por infección respiratoria por COVID desde agosto de 2020 hasta abril de 2021 y que fue posible contactar con ellos para explicarles el estudio y solicitar su colaboración a los 18 meses de su ingreso en la UCI.

### 6.2.1. Criterios de inclusión

Los **criterios de inclusión** fueron:

- Edad superior a 18 años.
- Necesidad de ventilación mecánica invasiva.
- Necesidad de ventilación mecánica no invasiva por un período superior a 5 días o superior a cuatro días con presencia de alguna de las comorbilidades siguientes:
  - Obesidad mórbida.
  - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
  - Cardiopatía isquémica.

### 6.2.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron aquellos pacientes que cumplían el siguiente criterio de exclusión:

- Incapacidad para realizar la entrevista tanto de forma presencial como telefónica por su deterioro cognitivo y funcional.

### 6.3. Metodología y recogida de datos

En primer lugar, se seleccionaron aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Mediante llamada telefónica se realizó una primera entrevista explicándoles el estudio y si aceptaban, se les citaba para consulta presencial. La hoja de información del paciente se adjunta en el **anexo I**.

En aquellos pacientes con domicilio habitual en la provincia de Castellón, se les realizó la entrevista presencial y las pruebas funcionales. Mientras que en aquellos pacientes con domicilio fuera de la provincia, se les realizó únicamente la encuesta telefónica. En ambos casos, se solicitó al paciente el consentimiento informado para la inclusión en el estudio. El documento correspondiente al consentimiento informado se adjunta en el **anexo II**.



Los pacientes que aceptaron acudir a la consulta, se les indicó, si había la posibilidad, que acudieran con el cuidador principal. En los casos de entrevista telefónica, se solicitó en la misma llamada poder hablar con el familiar o cuidador.

En la consulta, se les sometió a un cuestionario que comprendía:

- Una anamnesis, donde se valoró la aparición de nuevas enfermedades y el inicio de nuevos tratamientos.
- Se valoró la presencia de disautonomía, manifestaciones neurológicas y manifestaciones musculoesqueléticas y capacidad funcional motora.
- Valoración del grado de ansiedad: inventario de ansiedad de Beck (BAI) (33).
- Escala de gravedad de síntomas del trastorno de estrés postraumático (TEPT) (34).
- Una entrevista al cuidador principal, mediante la escala de Zarit (35).

A aquellos pacientes que acudieron a la consulta, se les realizaron dos pruebas de actividad física:

- Valoración de la capacidad física y el estado funcional de los pacientes: Test de la marcha 6 minutos (36).
- Valoración de problemas de equilibrio: Test timed up and go (37).

Las variables relacionadas con la sintomatología post COVID, así como los datos obtenidos de los diferentes cuestionarios se obtuvieron de manera prospectiva durante la consulta presencial o vía telefónica. Previo a la recogida de estos datos, se obtuvo el consentimiento informado.

Las variables demográficas, analíticas, epidemiológicas y clínicas se han obtenido de manera retrospectiva de la historia clínica electrónica y de la base de datos interna del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital General Universitario de Castellón.

## **6.4. Variables a estudio**

El conjunto de variables recogidas fueron variables demográficas, analíticas, clínicas, epidemiológicas, índices de gravedad, además de los datos obtenidos de la anamnesis y las diferentes pruebas funcionales llevadas a cabo.

### **6.4.1. Variables demográficas**

En el grupo de variables demográficas se incluyeron:

- La edad, el sexo, la talla, el peso y el IMC.
- Los antecedentes personales del paciente: enfermedades previas y hábitos tóxicos.
- Las comorbilidades: factores de riesgo y factores ambientales (localización de la vivienda habitual).
- Fecha de inicio de los síntomas, fecha de diagnóstico de SARS-CoV-2 positivo, fecha de ingreso en el hospital y fecha de ingreso en la UCI.
- Fecha de alta de la Unidad de Cuidados Intensivos y fecha de alta hospitalaria.
- La procedencia del paciente (sala de hospitalización de infecciosas, urgencias, neumología u otro hospital).
- Necesidad de soporte de órganos; incluyendo en esta la VMNI, VMI, SVA y técnicas de reemplazo renal.
- Tipo de nutrición.

### **6.4.2. Variables analíticas**

Se recogieron valores analíticos de inflamación: proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), ferritina, IL-6, dímero D y linfocitos.

### **6.4.3. Índices de Gravedad**

Los índices de gravedad utilizados fueron:

- El APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*).

- El índice SAPS 3 (*Simplified Acute Physiology Score*).
- El SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*)

#### **6.4.4. Variables epidemiológicas**

Se recogieron dentro de estas:

- Días desde el diagnóstico positivo de SARS-CoV-2 hasta el ingreso en sala de hospitalización.
- Días de estancia en sala de hospitalización hasta el ingreso en UCI.
- Días de estancia en UCI.
- Días de estancia en el hospital.

#### **6.4.5. Variables obtenidas de la anamnesis y test**

Se obtuvieron datos de la anamnesis y de las distintas pruebas y test realizados. Son los siguientes:

- Síntomas de disautonomía (**anexo III**).
- Manifestaciones neurológicas (**anexo III**).
- Manifestaciones musculoesqueléticas (**anexo III**).
- Test de marcha 6 minutos: frecuencia cardiaca, tensión arterial, saturación de oxígeno, escala de Borg (**anexo IV**).
- Test timed Up and Go (**anexo V**).
- Inventario de ansiedad de Beck (BAI) (**anexo VI**).
- Escala de gravedad de síntomas del trastorno de estrés postraumático (TEPT) (**anexo VII**).
- Entrevista con el cuidador principal: escala de Zarit (**anexo VIII**).

## **7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se creó una base de datos mediante la plataforma Excel. El análisis estadístico se realizó mediante el *software* **Stata 14.2**.

En primer lugar, se realizó un **análisis descriptivo** de las variables. Dentro de este análisis descriptivo, para la expresión de las variables **cualitativas**, se emplearon números (porcentajes); y para la expresión de variables **cuantitativas** se utilizaron medias y desviaciones estándar, o medianas y percentiles, según distribución homogénea (normal) o heterogénea (anormal). La evaluación de la distribución normal de las variables cuantitativas se realizó mediante la prueba de Shapiro-Wilk o de Kolmogorov-Smirnov.

En segundo lugar, se realizó un análisis univariante mediante regresión logística buscando asociación entre los síntomas más frecuentes con los marcadores inflamatorios, así como los síntomas más frecuentes con las comorbilidades y, la asociación entre los índices de gravedad con los síntomas más frecuentes.

Los datos tienen un nivel de significación estadística  $p < 0,05$ .

## **8. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El conjunto de investigadores de este proyecto declara no tener ningún conflicto de intereses. Este estudio ha recibido un dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación Clínica con medicamentos (CEIm) del Hospital General Universitario de Castellón (adjunto en el **anexo IX**).

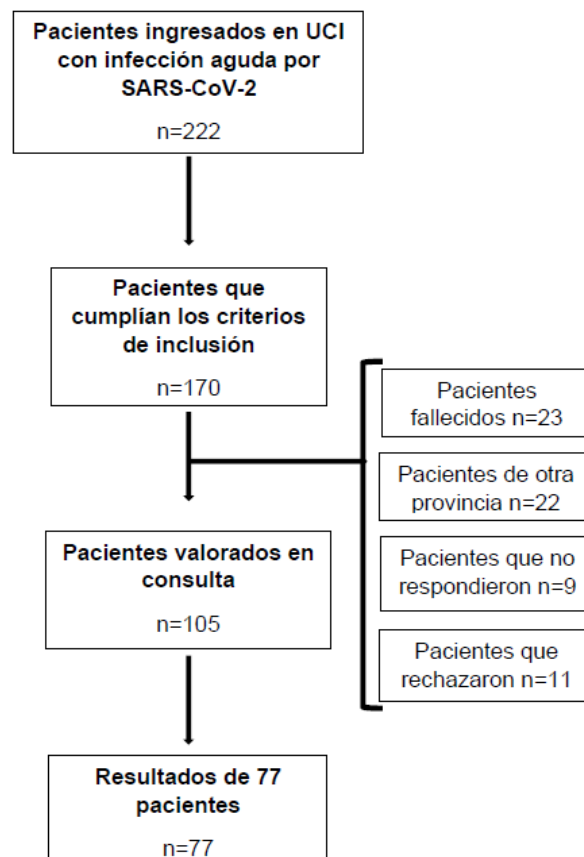
Se utilizó un documento de consentimiento redactado de forma sencilla para informar al paciente sobre los beneficios y riesgos de participación en el estudio. Fue obligación del investigador comprobar que cada paciente otorgaba su consentimiento informado con fecha y firma en el documento antes de proceder a la recogida de datos.

Todos los datos obtenidos del estudio se han tratado de acuerdo con lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

## 9. RESULTADOS

Durante el período de estudio (desde agosto de 2020 hasta el 31 de marzo de 2021), ingresaron en UCI 222 pacientes. De ellos, 170 pacientes (76,6%) cumplían criterios de inclusión para su valoración en la consulta, pero 23 (13,5%) habían fallecido en el momento de valoración para inclusión, 22 (12,9%) pertenecían a otra provincia, 9 (5,3%) pacientes no respondieron a la llamada telefónica y 11 (6,5%) rechazaron la participación en el estudio. Finalmente, 105 pacientes fueron valorados en consulta (61,8%). Se presentan los resultados de 77 pacientes. En la **figura 1** se muestra el diagrama de flujo de la población a estudio.

**Figura 1.** Diagrama de flujo de la población a estudio.



Del total de la población a estudio, 54 pacientes eran hombres (70,13%). La mediana de edad fue de 60,25 años (55,33-69,23).

El 72,73% de pacientes procedían de la sala de hospitalización de infecciosas y el 15,58% de urgencias.

La hipertensión arterial (HTA) resultó ser la comorbilidad más frecuente (38,96%), seguido de la dislipemia (22,08%), diabetes mellitus (DM) (11,69%), y el hipotiroidismo (7,79%). Del total de la muestra, el 3,90% eran fumadores activos y el 15,58% exfumadores.

Un 51,95% de los pacientes presentaba un grado de obesidad tipo I y un 37,6% sobrepeso. La mediana correspondiente al IMC fue de 30,1 (27,04-34,7).

El índice de gravedad valorado por la escala SAPS 3 tuvo una puntuación de 53 (50-57) con una probabilidad de muerte de 22,1 (17,3-29,5); y el índice de gravedad valorado por la escala APACHE II tuvo una puntuación de 9 (6-11) con una probabilidad de muerte de 9,9 (6,7-12,9). El SOFA score fue de 3 (3-5).

Las características sociodemográficas y de gravedad de la población a estudio se muestran en la **Tabla 1**.

La mediana desde el inicio de síntomas hasta el ingreso en el hospital fue de 6 días (3-8), la mediana de días de estancia en sala previos al ingreso en UCI fue de 1 día (0-2). La mediana de estancia en UCI fue de 5 días (2-9) y de estancia hospitalaria de 15 días (9-24).

Con respecto al soporte de órganos, el 12,99% necesitaron soporte vasoactivo.

El 11,68% de los pacientes recibieron soporte ventilatorio invasivo, 5 (6,49%) ingresaron intubados y 4 pacientes (5,2%) fueron intubados durante su evolución. La duración de la ventilación mecánica invasiva fue de 9 días (5,5-13,5). El resto de los pacientes (88,3%) fueron ventilados de forma no invasiva mediante el sistema *Helmet*.

El 70,13% de los pacientes recibieron soporte nutricional artificial durante su ingreso, 58,44% con suplementos orales nutricionales (SON), un 10,39% vía enteral y un 1,30% vía parenteral.

**Tabla 1.** Características sociodemográficas y de gravedad de la población a estudio

<b>Características demográficas</b>	<b>n=77</b>
Edad (años)	60,25 (69,23-55,3)
Sexo (varón)	70,13
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30,1 (27,04-34,7)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infrapeso (%)</li> <li>• Normopeso (%)</li> <li>• Sobrepeso (%)</li> <li>• Obesidad (%)</li> </ul>	<p>1,3</p> <p>11,69</p> <p>37,6</p> <p>51,95</p>
<b>Procedencia, n (%)</b>	
Infecciosas	72,73
Urgencias	15,58
Neumología	10,39
Otro hospital	1,30
<b>Comorbilidades más frecuentes, n (%)</b>	
HTA	38,96
Dislipemia	22,08
DM	11,69
SAOS	3,90
IRC y síndrome nefrótico	3,90
Diálisis crónica	2,60
Hipotiroidismo	7,79
Hipertiroidismo	1,30
Otros	36,36
<b>Gravedad</b>	
SAPS 3	53 (50-57)
Mortalidad SAPS 3 (%)	22,1 (17,3-29,5)
APACHE II	9 (6-11)
Mortalidad APACHE II (%)	9,9 (6,7-12,9)
SOFA score	3 (3-5)
<b>Tabaco, n (%)</b>	
Fumador	3,90
No fumador	96,10
Exfumador	15,58

**NOTA:** Para la expresión de variables cualitativas se emplean números (porcentajes). Para la expresión de variables cuantitativas se utilizan medias y desviaciones estándar (si su distribución es normal) o medianas y percentiles (si su distribución es anormal). La distribución normal o no se comprueba mediante la prueba de Shapiro-Wilk. RIC: rango intercuartílico; IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; IRC: insuficiencia rena crónica; FRA: fracaso renal agudo; SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score; APACHE II: Acute Physiology Health Evaluation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

Las manifestaciones clínicas físicas más frecuentes resultaron ser artralgias (46,75%), seguido de fatiga (41,56%). El 14,29% referían intolerancia al ejercicio y un 28,57% inestabilidad de la marcha.

Con respecto a las secuelas de movilidad, el 9,21% necesitaba de ayuda técnica y el 1,30% necesitaba silla de ruedas, un 3,95% requería asistencia para el aseo y un 2,63% para ir al baño.

Preguntando a los pacientes por los síntomas neurológicos y cognitivos, se destaca lo siguiente: la cefalea (29,87%), la astenia (46,75%), las alteraciones cognitivas (56,58%), el estrés (31,17%), la depresión (26,32%), la ansiedad (33,77%) y las alteraciones del sueño (36,36%) obtuvieron los porcentajes más llamativos. Por otro lado, otros síntomas fueron: la anosmia (7,79%), la ageusia/disgeusia (9,09%) y disfunción sexual (15,58%). Los síntomas declarados en menor porcentaje fueron pérdida de visión, alopecia, fragilidad capilar, etc.

Con respecto al **cuestionario de ansiedad de Beck**, llamaba la atención que el 14,29% de los pacientes se encontraban torpes o entumecidos de forma moderada; el 11,69% acalorados de forma leve y el 12,99% indicaban que, de forma leve, eran incapaces de relajarse.

Otro de los aspectos que puso de manifiesto el inventario de ansiedad de Beck, fue que el 9,09% de los pacientes sentían temor a que ocurriera lo peor de forma severa.

El 18,18% se sentían inestables de forma leve y el 9,09% y 5,19% se sentían atemorizados de forma moderada y severa, respectivamente.

El 32,47 % de la población a estudio, aunque en diferentes grados, se sentían nerviosos; el 18,18%, de forma leve se sentían con miedo y el 9,09% de pacientes a estudio tenían temor a morir. Sin embargo, la magnitud de este último pensamiento era moderada.



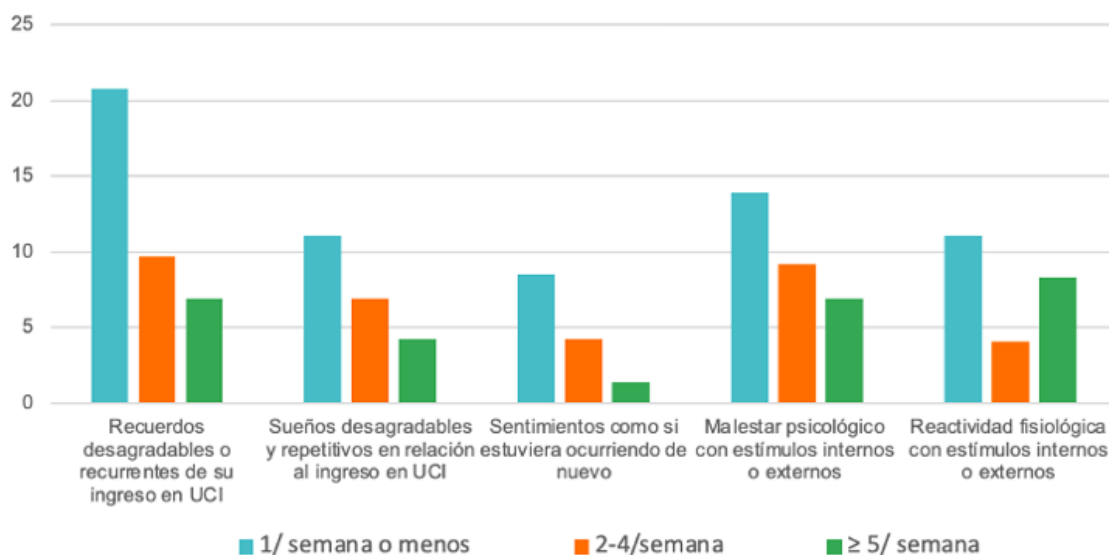
Por otro lado, el 14,29% y el 10,29% se sentían levemente inquietos y con miedo a perder el control, respectivamente.

**La escala de gravedad de síntomas del trastorno de estrés postraumático (TEPT) con sus tres apartados puso de manifiesto:**

En el apartado “reexperimentación”, en respuesta a la pregunta “¿Sufre un malestar psicológico intenso al exponerse a estímulos internos o externos que simbolizan o recuerdan algún aspecto en relación con el ingreso en UCI?”, el 6,49% de los pacientes manifestaron que les ocurría más de 5 veces por semana; y, a la pregunta “¿Experimenta una reactividad fisiológica al exponerse a estímulos internos o externos que simbolizan o recuerdan algún aspecto en relación al ingreso en UCI?”, el 7,79% de los pacientes manifestaron que más de 5 veces por semana. La mediana de puntos en este apartado de reexperimentación fue de 1.5 (0-4).

La representación de los resultados del apartado “reexperimentación” de la escala de gravedad del TEPT se muestran en la **figura 2**.

**Figura 2.** Resultados de la escala de gravedad del TEPT: reexperimentación.



En el apartado “evitación”, en relación a la pregunta “¿Se siente incapaz de recordar alguno de los aspectos importantes de dicho ingreso?” el 11,69% de

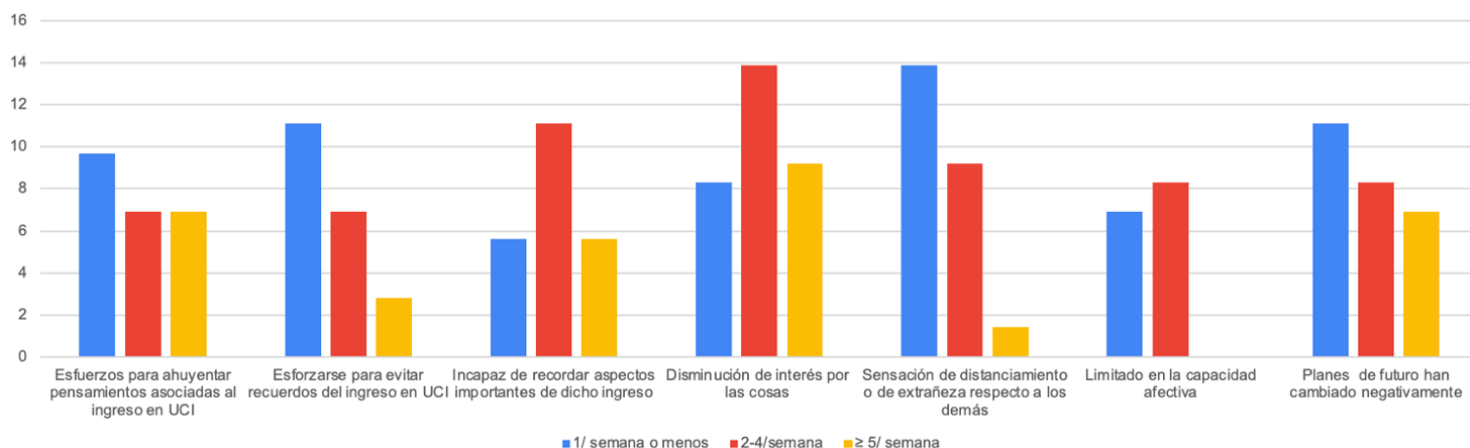
pacientes respondía que sí y les ocurría de 2 a 4 veces por semana. Así mismo, a la pregunta “¿Observa una disminución marcada de interés por las cosas o de la participación en actividades importantes o significativas?” el 12,99% de los pacientes respondían afirmativamente, de 2 a 4 veces por semana.

El 7.79% de pacientes a estudio relataban una disminución de la capacidad afectiva de 2 a 4 veces por semana.

La mediana de puntos en este apartado de evitación fue 3 (0-6).

La representación de los resultados del apartado “evitación” de la escala de gravedad del TEPT se muestran en la **figura 3**.

**Figura 3.** Resultados de la escala de gravedad del TEPT: evitación.



En el apartado “aumento de la activación”, el 14,47% de los pacientes sentían dificultad para conciliar el sueño de 2 a 4 veces por semana; el 9,09% mostraba irritabilidad o ataques de ira de 2 a 4 veces por semana, el 7,79% afirmaba dificultad de concentración más de 5 veces por semana y el 15,58% mostraban estar excesivamente en alerta de 2 a 4 veces por semana, así como sobresaltarse o alarmarse más fácilmente desde el ingreso.

La mediana de punto del apartado “aumento de la activación” fue de 2 (0-5). La representación de los resultados del apartado “evitación” de la escala de gravedad del TEPT se muestran en la **figura 4**.

Terminando con el cuestionario de TEPT, las manifestaciones somáticas, a destacar fueron sobre todo los dolores de cabeza y palpitaciones en el 18,5% y la sensación de parestesias en el 22,08%. La representación de las manifestaciones somáticas de la ansiedad se muestra en la **figura 5**.

En la **escala Zarit**, aquella dirigida para el cuidador principal, la pregunta más a destacar fue la de “¿Tiene miedo por el futuro de su familiar?” donde el 10,39% de los cuidadores principales manifestaron que casi siempre les ocurría esto.

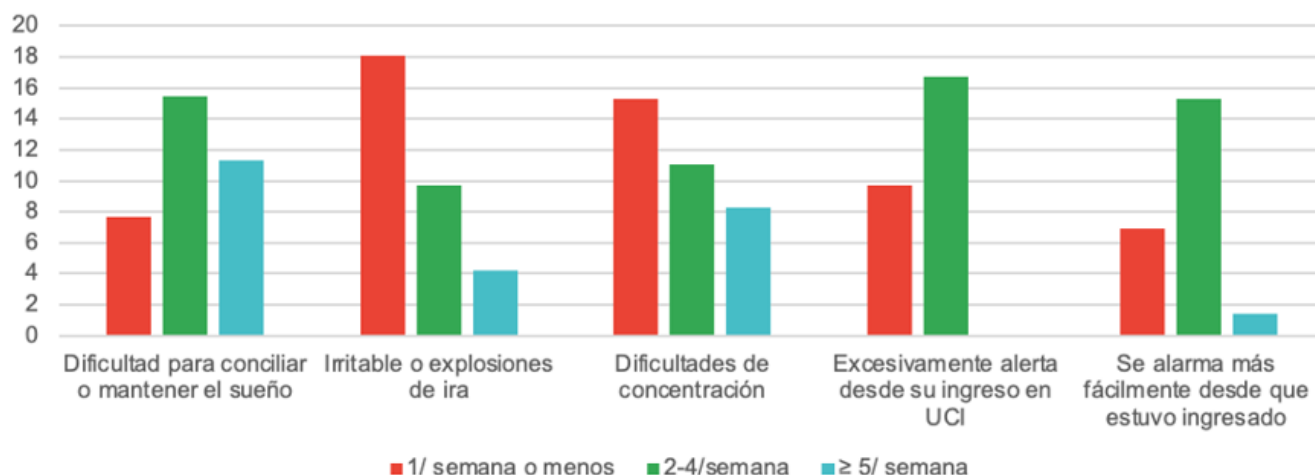
Con respecto al grado de carga que referían los cuidadores principales el 10,39% manifestaban que algunas veces sentían una carga importante. Sin embargo, nadie mostró una puntuación >46 puntos en la escala, sugestiva de sobrecarga.

En relación a la reincorporación laboral, el 11,69% de la población a estudio refirió no haberse incorporado a su puesto de trabajo en el momento de la entrevista. De los pacientes que se habían incorporado a su puesto de trabajo (25 pacientes), el 16,67% lo hicieron a los 3 meses, el 20,83% pasados los 6 meses y, un 4,17% tardó más de 10 meses. Un paciente de los incorporados a su puesto de trabajo fue despedido según refirió por su sintomatología.

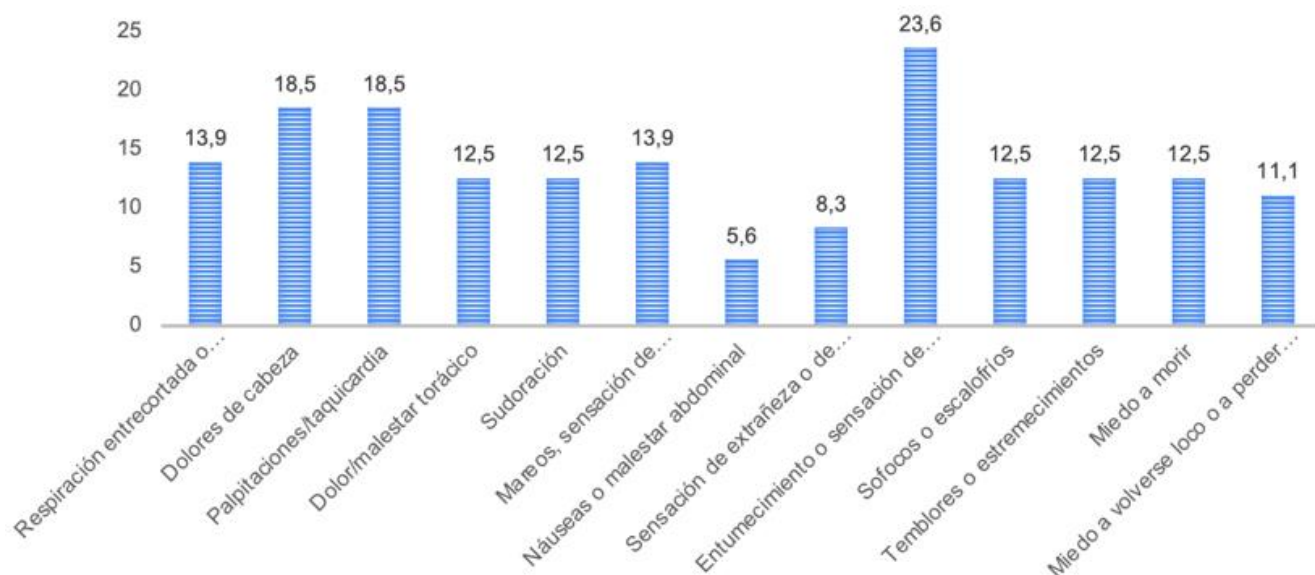
En el análisis de los marcadores inflamatorios al ingreso, destacan los valores elevados de PCR [81,1 (41,7-163,385)], ferritina [859 (507,5-1621)] e IL-6 [25,5 (10,85-75,35)] en el momento de ingreso en UCI, con valores descendentes a lo largo de los primeros días de evolución en el caso de la PCR e IL-6, mientras que los valores de ferritina se mantienen estables durante los primeros días tras el ingreso.

El dímero-D como marcador de la cascada de coagulación por la infección por SARS-CoV-2, muestra valores ascendentes en las primeras 72 horas, con un valor al ingreso de 740 (420-1300).

**Figura 5.** Resultados de la escala de gravedad del TEPT: aumento de la activación.



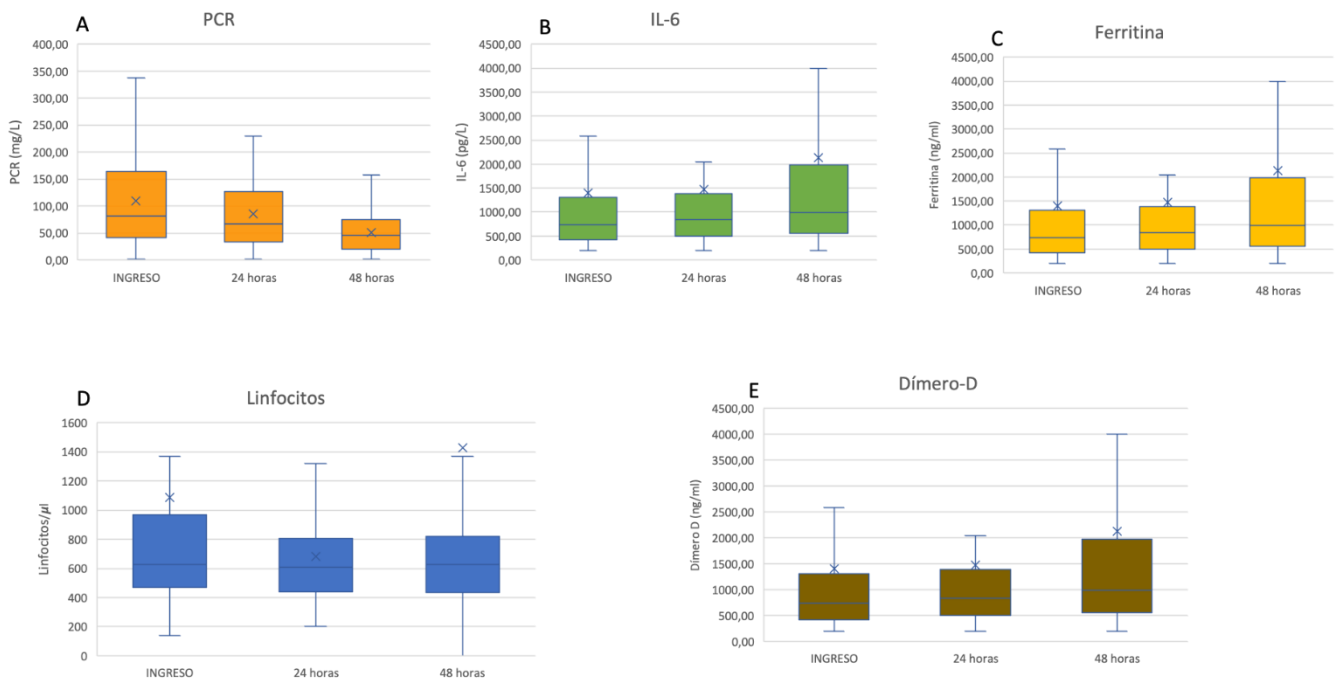
**Figura 4.** Manifestaciones somáticas de la ansiedad



Los niveles de PCT fueron relativamente bajos o indetectables en la mayor parte de los pacientes, 0,1 (0,05-0,235) en el momento de ingreso y 0,08 (0,05-0,2) y de 0,06 (0,04-0,15) a las 24 y 48 horas respectivamente. La linfopenia patente desde el ingreso [630 (470-1000)] en UCI se mantiene en las primeras horas de ingreso: 670 (450-840) a las 24 horas y 635 (460-840) a las 48 horas.

En la **figura 6**, se muestra la evolución de los valores de las distintas variables analíticas en las primeras 72 horas de ingreso en UCI.

**Figura 6.** Evolución de las variables analíticas en las primeras 72 horas de ingreso en UCI.



**A.** Proteína C reactiva: PCR (mg/L); **B.** Interlequina-6: IL-6 (pg/L); **C.** Ferritina (ng/mL); **D.** Linfocitos/μL; **E.** Dímero D (ng/mL).

En el análisis univariante para relacionar los síntomas frecuentemente descritos, teniendo en cuenta los índices de gravedad, únicamente se encontraron hallazgos significativos para el SAPS 3 relacionado con las alteraciones del sueño [OR 1,11 (IC 95% 1,01-1,22);  $p=0,025$ ], con una mediana del SAPS 3 de 54 (51-60,5) en los pacientes que tenían alteraciones del sueño.

Tras analizar si existía relación entre los síntomas más frecuentes con los marcadores inflamatorios, se encontraron resultados significativos entre el valor de la ferritina al ingreso y las mialgias [OR 1 (IC 95% 1-1,01);  $p=0,004$ ], con una mediana de ferritina de 1019 [666-1868] en los pacientes con mialgias.

También se encontraron hallazgos significativos entre los valores de la IL-6 al ingreso con las mialgias [OR 1,03 (IC 95% 1,01-1,05);  $p=0,0004$ ] con una mediana de IL6 de 32,7 [18,5-102] en los pacientes con mialgias.

En cuanto a los antecedentes, se objetivo una relación entre el peso y las alteraciones del sueño con una [OR 1,03 (IC 95% 1,00-1,07); p= 0,036], así como entre el hipotiroidismo y la cefalea [OR 14,4 (IC 95% 1,58-132); p= 0,005]

En cuanto a las técnicas invasivas, se encontró una relación estadísticamente significativa entre la depresión y la VMI [OR 5,99 (IC 95% 1,05-34,4); p= 0,033].

## **10. DISCUSIÓN**

En este trabajo se presentan los datos de 77 pacientes valorados en consulta tras 15-18 meses de su ingreso en UCI por neumonía por SARS-CoV-2. Un elevado porcentaje de pacientes mostraron síntomas físicos, neurológicos y cognitivos en el momento de su valoración. Esta sintomatología tras el alta de la Unidad de Cuidados Intensivos ha sido descrita como Síndrome post Cuidados Intensivos (PICS) (23), una entidad con un alto impacto y que puede convertirse en una crisis de salud pública.

En el caso de personas que han padecido COVID, se han observado tras la recuperación de la fase aguda de la enfermedad, una serie de manifestaciones clínicas que afectan a tres dominios: físico, neurológico y cognitivo y, que se prolongan pasados los tres meses del cuatro inicial hasta los dos años (7-9,10-12) que se ha definido como síndrome post COVID o COVID persistente.

Las consecuencias observadas tras la enfermedad por COVID pueden ser añadidas o superpuestas a las del PICS, lo que ha supuesto un aumento de la incidencia de síndrome post UCI (7).

Hasta la actualidad, se han descrito diferentes sintomatologías del síndrome post COVID (11, 18, 19). En nuestra muestra, los síntomas más prevalentes han sido fatiga, artralgias e inestabilidad de la marcha. Estos datos son similares a los descritos por Carfi et al (18) que describieron la fatiga y la disnea como síntomas físicos más frecuentes. Otros autores apoyan estos resultados, señalando como síntomas más frecuentes del síndrome post COVID la fatiga y la debilidad muscular (11).

La mayor parte de los pacientes con COVID persistente presentan alguna enfermedad crónica. Al igual que la literatura publicada hasta el momento (5), la comorbilidad más frecuente encontrada en nuestra muestra fue la HTA, seguida de la DM, la dislipemia y el hipotiroidismo, aunque éste último con una frecuencia inferior. La obesidad también se ha considerado como enfermedad prevalente en pacientes ingresados por COVID en UCI, afirmación que está en línea con nuestro estudio, donde la mayor parte de los pacientes presentaban sobrepeso u obesidad tipo I.

Observamos una correlación con el peso y las alteraciones del sueño y con el hipotiroidismo y la presencia de cefalea. Estos resultados en el caso de los pacientes obesos, no podemos atribuirla sólo a la infección por COVID, ya que son pacientes que asocian en muchas ocasiones trastornos del sueño y son portadores de un sistema de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP del inglés *Continuous Positive Airway Pressure*) y, en el caso de la cefalea en pacientes hipotiroideos, al no disponer de analítica con hormonas tiroideas, no podemos descartar una alteración de sus niveles. Sin embargo, a diferencia de otros autores y como se recoge en un reciente metaanálisis (24), no pudimos establecer ninguna correlación entre el resto de las patologías crónicas y la persistencia de síntomas, que han considerado el sexo femenino, obesidad y la diabetes, entre otros factores de riesgo. Estas diferencias pueden justificarse por el tamaño de nuestra muestra y el hecho de que no se ha realizado un análisis por subgrupos, para el sexo, la edad y los diferentes grados de obesidad.

Otros factores de riesgo descritos en los pacientes COVID que sobreviven a un ingreso en UCI han sido la necesidad de ventilación mecánica prolongada, el uso de bloqueantes neuromusculares y el síndrome de distrés respiratorio (25). El hecho que la mayor parte de nuestros pacientes estuvieran ventilados de forma no invasiva con CPAP con *interface Helmet* podría justificar la ausencia de correlación con la mayor parte de los síntomas, aunque sí que destaca una relación significativa entre la depresión y la VMI.

Una revisión sistemática recientemente publicada, declara el impacto de los síntomas post COVID en el área cognitiva (19), afirmando la afectación del sistema nervioso central y periférico tras esta patología, dando lugar a alteraciones cognitivas tales como problemas de concentración, memoria a corto plazo, dificultad en el habla y en la fluidez. La literatura consultada, señala la cefalea como el síntoma predominante (11). Aunque en nuestra muestra la cefalea estaba presente en un alto porcentaje, el síntoma más prevalente fueron las alteraciones cognitivas, un resultado muy similar a los datos publicados en paciente al alta de UCI sin patología COVID y, que persiste al año de ingreso en las unidades de críticos, al igual que los resultados en los pacientes valorados en nuestra muestra a los 18 meses de su alta de UCI.

Numerosos estudios afirman la aparición de ansiedad, estrés, problemas de sueño y depresión posterior a la infección aguda por COVID-19 (7, 11, 19). Los síntomas relacionados con la ansiedad y la depresión se describen en este estudio como clínicamente significativos compatibles con un posible estrés postraumático. Este hallazgo remarca de nuevo la estrecha relación que se establece entre el síndrome post COVID y el síndrome post UCI, donde se describen secuelas físicas, cognitivas y psicológicas en pacientes tras ingreso en UCI por COVID y pacientes sin COVID que sobreviven a una estancia en la UCI (26).

El ingreso en UCI por la enfermedad por COVID ha supuesto, además, una afectación en el entorno del paciente, como muestran los resultados obtenidos en el cuestionario de Zarit (27). El PICS tiene un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, con importantes dificultades para llevar a cabo actividades básicas de la vida diaria (ABVD) (7). Esto se acompaña de cambios en el trabajo y dificultad de reincorporación a este (7, 20), que, en nuestro caso, entre los pacientes en activo, la incorporación en una cuarta parte de ellos fue superior a los seis meses.

Los niveles de PCR, PCT, ferritina, dímero D e IL-6 se han descrito elevados en los pacientes que ingresan en UCI con infección por COVID-19. Estos marcadores se han utilizado para predecir la evolución de la enfermedad, la



respuesta al tratamiento e, incluso algunos autores han observado una relación con los síntomas post COVID (28, 29). El presente estudio confirma los niveles elevados de PCR, IL-6, dímero D y ferritina al ingreso, y durante la evolución, aunque su tendencia es descendente. Cabe destacar, que los niveles de PCT al ingreso en UCI y durante su evolución son bajos o indetectables, lo que sugiere que los pacientes con COVID-19 no presentaron sobreinfecciones bacterianas concomitantes.

Diferentes autores, como, Cumming et a (5) describen la relación de niveles elevados de algunos parámetros de laboratorio como IL-6, PCR y ferritina con la infección grave por SARS-CoV-2 y esta, con síntomas posteriores como la fatiga y la disnea, entre otros. En nuestra muestra, esta relación la observamos únicamente para los niveles de ferritina e IL-6 y la presencia de mialgias. Podemos explicar esta escasa asociación, ya que sólo se han considerado los valores iniciales al ingreso, y no los cambios que se producen en estos parámetros durante la evolución.

También observamos una correlación con la escala de gravedad medida por SAPS 3 y la alteración del sueño, aunque ninguna correlación de la sintomatología con el APACHE II. En este punto, se debe recalcar que la escala de gravedad APACHE II infraestima la gravedad de los pacientes cuando proceden de sala de hospitalización, como es el caso de la mayor parte de nuestros pacientes.

Por definición, todos los enfermos en la UCI están en riesgo de desnutrición (30) y la respuesta inflamatoria asociada a la infección por COVID-19 genera una pérdida de masa muscular esquelética y desnutrición, que compromete la evolución de la enfermedad, condiciona el pronóstico y se asocia a mayor morbimortalidad. El soporte nutricional temprano puede ayudar a la recuperación temprana (31) y, con esta consideración era esperable encontrar una mayor sintomatología en pacientes que no habían recibido soporte nutricional durante su ingreso, aunque esta ausencia puede ser justificada por la estancia media reducida y el tamaño muestral.

Los datos obtenidos en este estudio demuestran que los pacientes con COVID que han sobrevivido a una estancia en UCI presentan síntomas y factores de riesgo de PICS, lo que ha significado un aumento en su incidencia y ha puesto en relieve la necesidad de desarrollar y fomentar una serie de medidas para prevenir la aparición de síndrome post UCI en nuestros pacientes como las medidas ABCDEF (32) (por sus siglas en inglés, **A**: Evaluar, prevenir y tratar el dolor; **B**: Pruebas de despertar y de respiración espontánea; **C**: Elegir analgesia y sedación; **D**: Evaluar, prevenir y tratar el delirium; **E**: Movilización precoz y ejercicio; y **F**: Compromiso y empoderamiento de la familia), acompañado de un soporte nutricional adecuado para prevenir la debilidad adquirida en UCI y de una correcta rehabilitación tanto física como respiratoria y un abordaje multidisciplinar (7, 9, 22).

Nuestro estudio cuenta con varias limitaciones:

En primer lugar, los resultados que se muestran son preliminares, ya que en el momento del estudio sólo disponíamos de los datos completos de 77 pacientes, no del total de los pacientes evaluados en la consulta y podría afectar a los resultados obtenidos.

En segundo lugar, algunas variables analíticas se han obtenido de manera retrospectiva. Algunas de ellas no quedaban reflejadas en la historia clínica o no habían sido solicitadas en su momento, probablemente relacionado con las circunstancias de ingreso de estos pacientes.

En tercer lugar, se describen las características de los pacientes de forma global, sin realizar un análisis por subgrupos que podría haber mostrado alguna correlación no encontrada en el momento actual.

Por último, presenta las características típicas de un estudio unicéntrico.

No obstante, a pesar de presentar ciertas limitaciones, como fortaleza se destaca que es una investigación clínica dirigida exclusivamente a pacientes ingresados en la UCI. Aunque es cierto que gran parte de las investigaciones, revisiones sistemáticas y metaanálisis, incluyen un pequeño porcentaje de paciente ingresados en la UCI a estudio, durante el desarrollo y realización del estudio

presente, se ha comprobado, la escasez de información y datos que existen exclusivamente sobre estos pacientes.

## **11. CONCLUSIONES**

- La prevalencia de síntomas post COVID a los 18 meses del ingreso en UCI es elevada, afectando a las tres esferas: física, cognitiva y psíquica.
- Las manifestaciones físicas más frecuentes descritas son las artralgias y la fatiga. Las alteraciones cognitivas y la cefalea son la sintomatología más prevalente en el área neurológica.
- La mayor parte de los pacientes refieren algún grado de ansiedad valorado por el cuestionario de Beck.
- La incidencia de estrés postraumático en pacientes con enfermedad por COVID es muy similar a la observada en los pacientes tras su ingreso en UCI sin COVID.
- Existe una correlación con los niveles de ferritina e IL-6 al ingreso y la presencia de mialgias, pero no con el resto de los parámetros analizados.
- El peso y la presencia de hipotiroidismo previo a su ingreso en UCI asociaron sintomatología tras el alta, aunque no puede establecerse una clara relación causal.

## 12. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradezco a Lidón, mi tutora, la paciencia, sacrificio, voluntad y buen trato que ha demostrado desde el primer día. Muchísimas gracias Lidón, de verdad. Cualquiera, no se porta así de bien. Y, por supuesto, no me olvido de mi cotutora, Susana. Gracias a ti también por portarte tan bien y hacer todo lo posible, entre las dos, para que esto saliera adelante.

Por otro lado, agradezco y dedico todo a mis dos hermanas, Alba y Zaira. Han sabido aguantar también desde el primer día todo lo relacionado tanto con el trabajo, como con el grado en general. Y, además, a mis padres, Raquel y Toni. Gracias, mamá y papá, por saber llevarme por el buen camino toda la vida, lo he conseguido. *Vos vull molt, d'ací a la lluna, anar i tornar.*

Quiero agradecer también a Isabel, Javier y Silvia, mis tres imprescindibles. Gracias por ser y estar en cada momento y saber qué hacer conmigo. Sois los mejores, siempre lo digo y siempre lo diré. Os quiero mucho.

Me gustaría agradecer a Jaume, su paciencia, cariño y saber estar. *També eres el millor. Te vull en locura.*

Y, por último, decir que es una satisfacción para mí haber llegado hasta aquí. Estoy muy orgullosa de haber mantenido la calma en casi todo momento, de no rendirme y coger las fuerzas necesarias para continuar cuando ha sido necesario para conseguir este sueño.

### 13. BIBLIOGRAFÍA

1. Muralidar S, Ambi SV, Sekaran S, Krishnan UM. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. *Biochimie*. 2020;179:85–100.
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cited 2023 Jan 25]. Available from: <https://covid19.who.int>
3. Simpson R, Robinson L. Rehabilitation After Critical Illness in People With COVID-19 Infection. *Am J Phys Med Rehabil*. 2020;99(6):470–4.
4. Kim JS, Lee JY, Yang JW, Lee KH, Effenberger M, Szpirt W, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics*. 2021;11(1):316–29.
5. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10239):1763–70.
6. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *N Engl J Med*. 2020;382(21):2012–22.
7. Jaffri A, Jaffri UA. Post-Intensive care syndrome and COVID-19: crisis after a crisis? *Heart Lung*. 2020;49(6):883–4.
8. Banno A, Hifumi T, Takahashi Y, Soh M, Sakaguchi A, Shimano S, et al. One-Year Outcomes of Postintensive Care Syndrome in Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients: A Single Institutional Study. *Crit Care Explor*. 2021;3(12):e0595.
9. Boix V, Merino E. Síndrome post-COVID. El desafío continúa. *Med Clin (Barc)*. 2022 Feb 25;158(4):178–80.
10. Maltezou HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(5):497.

11. Bouza E, Moreno RC, De Lucas Ramos P, García-Botella A, García-Lledó A, Gómez-Pavón J, et al. Síndrome post-COVID: Un documento de reflexión y opinión. *Rev Esp Quimioter*. 2021;34(4):269–79.
12. Greenhalgh T, Knight M, A’Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020 Aug 11;370:m3026.
13. Becker RC. COVID-19 and its sequelae: a platform for optimal patient care, discovery and training. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Apr;51(3):587–94.
14. Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC, El Sahly HM, Atmar RL, Kulkarni PA. Postacute COVID-19: An Overview and Approach to Classification. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(12):ofaa509.
15. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio LL. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(5):2621.
16. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021;27(4):626–31.
17. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, Oronsky A, Kesari S, Lybeck M, et al. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;64(1):66–74.
18. Carfi A, Bernabei R, Landi F, for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–5.
19. Zawilska JB, Kuczyńska K. Psychiatric and neurological complications of long COVID. *J Psychiatr Res*. 2022;156:349–60.
20. Gualano MR, Rossi MF, Borrelli I, Santoro PE, Amantea C, Daniele A, et al. Returning to work and the impact of post COVID-19 condition: A systematic review. *Work*. 2022;73(2):405–13.
21. Algamdi MM. Assessment of Post-COVID-19 Quality of Life Using the Quality of Life Index. *Patient Prefer Adherence*. 2021;15:2587–96.

22. Demeco A, Marotta N, Barletta M, Pino I, Marinaro C, Petraroli A, et al. Rehabilitation of patients post-COVID-19 infection: a literature review. *J Int Med Res.* 2020;48(8).
23. Busico M, das Neves A, Carini F, Pedace M, Villalba D, Foster C, García Urrutia J, Garbarini M, Jereb S, Sacha V, Estenssoro E. Programa de seguimiento al alta de la unidad de cuidados intensivos. *Med Intensiva* 2019; 43 (4): 243-254.
24. Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, et al. Risk Factors Associated With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2023;e230750.
25. Desai SV, Law TJ, Needham DM. Long-term complications of critical care. *Crit Care Med.* 2011;39(2):371-379.
26. Daste C, Ficarra S, Dumitrache A, Cariou A, Lefèbvre A, Pène F, et al. Post-intensive care syndrome in patients surviving COVID-19. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine.* 2021;64:101549.
27. Ramnarain D, Aupers E, den Oudsten B, Oldenbeuving A, de Vries J, Pouwels S. Post Intensive Care Syndrome (PICS): an overview of the definition, etiology, risk factors, and possible counseling and treatment strategies. *Expert Rev Neurother.* 2021;21(10):1159-1177.
28. Lai YJ, Liu SH, Manachevakul S, Lee TA, Kuo CT, Bello D. Biomarkers in long COVID-19: A systematic review. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1085988.
29. Liu F, Li L, Xu M, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol.* 2020;127:104370.
30. Zamora-Elson M, Martínez-Carmona JF, Ruiz-Santana S. Recomendaciones para el tratamiento nutrometabólico especializado del paciente crítico: consecuencias de la desnutrición en el paciente crítico y valoración del estado nutricional. Grupo de Trabajo de Metabolismo y Nutrición de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). *Medicina Intensiva* 2020; 44 (Suppl 1): 19-23.

31. Pironi L, Sasdelli AS, Ravaioli F, Baracco B, Battaiola C, Bocedi G, et al. Malnutrition and nutritional therapy in patients with SARS-CoV-2 disease. Clin Nutr [Internet]. 2021; 40 (3): 1330–7.
32. Heras G. Encuesta Mundial sobre el paquete de medidas ABCDEF [Internet]. Proyecto HUCI. Available from: <https://proyectohuci.com/es/encuesta-mundial-sobre-el-paquete-de/>
33. Sanz, J., García-Vera, M. P, Fortún, M. El Inventario de ansiedad de (BAI): propiedades psicométricas de la versión española en pacientes con trastornos psicológicos. Psicología Conductual 2012; 20: 563-583.
34. Echeburúa E, Amor P, Sarasua B, Zubizarreta I, Holgado-Tello F, Muñoz J. Escala de Gravedad de Síntomas Revisada (EGS-R) del Trastorno de Estrés Postraumático según el DSM-5: propiedades psicométricas. Terapia psicológica, 34 (2), 111-128.
35. Martín, M., Salvadó, I., Nadal, S., Miji, L.C., Rico, J.M., Lanz y Taussing, M.I. Adaptación para nuestro medio de la Escala de Sobrecarga del Cuidador (Caregiver Burden Interview) de Zarit. Revista de Gerontología, 6, 338-346.
36. Torre-Bouscoulet L, Mejía-Alfaro R, Salas-Escamilla I, Durán-Cuéllar A, Velázquez-Uncal M, Cid-Juárez S, et al. Prueba de caminata de 6 minutos: recomendaciones y procedimientos. NCT Neumología y Cirugía de Tórax. 2015;74(2):127–36.
37. <https://multimedia.elsevier.es/PublicationsMultimediaV1/item/multimedia/S0210569119300336:mmc1.pdf?idApp=UINPBA00004N>.



## 14. ANEXOS

### ANEXO I. HOJA DE INFORMACIÓN DEL PACIENTE.

#### **“EVALUACIÓN DE LA PREVALENCIA DE SÍNTOMAS Y CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON INFECCIÓN RESPIRATORIA POR COVID-19 AL AÑO DE INGRESO EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS”**

Investigador coordinador: M<sup>a</sup> Lidón Mateu Campos.

UCI Hospital General Universitario de Castellón

Av. Benicassim s/n 12004 Castelló

Teléfono: 964 725 192

Email: [mateu\\_mli@gva.es](mailto:mateu_mli@gva.es)

Estimado paciente,

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por un Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital General Universitario de Castellón de acuerdo a la legislación vigente, la Ley de Investigación Biomédica 14/2007 (BOE 4-VII-2007).

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si acepta o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir NO participar. Si decide participar, puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su atención sanitaria.

En el Hospital General Universitario de Castellón, igual que en la mayoría de los hospitales, además de la asistencia a los pacientes, se realiza investigación biomédica. La finalidad de esta investigación es progresar en el conocimiento de las enfermedades y en su prevención, diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Esta investigación biomédica requiere recoger datos clínicos para analizarlos y obtener conclusiones con el objetivo de conocer mejor las enfermedades y avanzar su diagnóstico y/o tratamiento.

En la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital General Universitario de Castellón estamos llevando a cabo un estudio para avanzar en el diagnóstico del síndrome postCovid o COVID persistente. Se trata de una infección que ha provocado la pandemia actual, y que produce desde un cuadro asintomático hasta una dificultad para respirar con necesidad de un soporte ventilatorio. Uno de los principales problemas de esta enfermedad es la presencia de una serie de manifestaciones clínicas que se prolongan pasados los 3 meses, incluso un año del cuadro inicial y que se ha nombrado síndrome postcovid. Las manifestaciones clínicas pueden variar entre pacientes siendo las más comunes disnea, fatiga, cansancio, cefaleas, dolores musculares entre otros.

La valoración al año de las secuelas físicas, psíquicas y neurocognitivas de los pacientes con infección por COVID ingresados en UCI puede ayudar a identificar los pacientes con riesgo de COVID crónico, establecer acciones de prevención, tratar de forma precoz las complicaciones asociadas y establecer programas que ayuden a mejorar su calidad de vida y su retorno a las actividades previas.

#### ¿Por qué ha sido seleccionado para participar?

Porque usted ha estado ingresado en la UCI y ha presentado una enfermedad con riesgo de desarrollar secuelas tras la recuperación de la fase aguda.

### ¿En qué consiste mi participación en este estudio?

En la consulta va a responder a una serie de preguntas en relación a su estado de salud y su forma física. Una consistirá en caminar ida y vuelta por un pasillo durante 6 minutos lo más rápido que pueda. Durante ese tiempo le iremos midiendo la frecuencia cardiaca (pulsaciones), la tensión arterial y la cantidad de oxígeno en sangre (saturación). También valoraremos si durante la prueba se ha fatigado o ha presentado sensación de falta de aire y en qué momento ha ocurrido. Al finalizar la prueba y pasados unos minutos, repetiremos estas mediciones. Si durante la realización de la prueba precisa detenerse, lo podrá hacer para después reanudarla. Si usted durante la caminata refiere encontrarse mal, la prueba será suspendida de inmediato.

La otra prueba en ponerse de pie y girar sobre sí mismo para detectar alteraciones del equilibrio. Usted se levantará de una silla con reposabrazos, caminará tres metros, girará sobre sí mismo hacia un lado y volverá a sentarse. A continuación, realizará el mismo ejercicio, girando hacia el lado contrario y se volverá a sentar.

Solicitamos su consentimiento para recoger los resultados de las encuestas realizadas, así como de las pruebas realizadas.

### ¿Cuáles son los beneficios por participar en el estudio?

No se prevé que usted obtenga ningún beneficio directo. Sin embargo, nos permitirá averiguar si es posible detectar algunos factores de riesgo que nos ayuden a predecir el posible desarrollo del síndrome postCovid, establecer acciones para su prevención, establecer programas que ayuden a mejorar su calidad de vida y ayudar a que en el futuro otras personas se beneficien de los resultados obtenidos.

### ¿Cuáles son los riesgos por participar en el estudio?

El estudio se realiza sobre los datos obtenidos a partir de las encuestas realizadas, y en ningún caso se realizará ningún procedimiento o intervención adicional. Por lo tanto, no implica ningún riesgo para su salud.

### ¿Me va a costar dinero? ¿Tengo alguna compensación?

No le va a costar ningún dinero ni va a recibir ninguna compensación económica.

### ¿Cómo se garantiza la confidencialidad de mis datos personales?

Desde el pasado 25 de mayo de 2018 es de plena aplicación la nueva legislación en la UE sobre datos personales, en concreto el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). Por ello, es importante que conozca la siguiente información:

- Además de los derechos que ya conoce (acceso, modificación, oposición y cancelación de datos) ahora también puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.
- Tanto el Centro como el Promotor son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica. Los Comités de Ética de la Investigación, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección y el personal autorizado por el Promotor, únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio clínico y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (siempre manteniendo la confidencialidad de la información).

- El Investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 25 años tras su finalización. Posteriormente, su información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el promotor para otros fines de investigación científica si usted hubiera otorgado su consentimiento para ello y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.
- Si realizáramos transferencia de sus datos codificados fuera de la UE a las entidades de nuestro grupo, a prestadores de servicios o a investigadores científicos que colaboren con nosotros, los datos del participante quedarán protegidos con salvaguardas tales como contratos u otros mecanismos por las autoridades de protección de datos.

Si desea más información ahora o durante su participación o, tiene alguna duda, póngase en contacto con la Dra Lidón Mateu (médico del estudio) del Servicio de Medicina Intensiva, en el teléfono de contacto 964 725 192.

## ANEXO II. CONSENTIMIENTO INFORMADO.

“EVALUACIÓN DE LA PREVALENCIA DE SÍNTOMAS Y CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON INFECCIÓN RESPIRATORIA POR COVID-19 AL AÑO DE INGRESO EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS.”

Investigador principal: M<sup>a</sup> Lidón Mateu Campos.

UCI Hospital General Universitario de Castellón

Av. Benicassim s/n 12004 Castelló

D/Dña.....

....., de ..... años de edad, con DNI número

....., manifiesto que he sido informado/a del presente estudio y:

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el mismo.
- He hablado con el/la médico Dr./a.  
.....
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio.
  - Cuando quiera.
  - Sin tener que dar explicaciones.
  - Sin que esto repercuta en mi atención médica.

Por la presente, otorgo mi consentimiento informado y libre para:

- El fin para el que se utilizarán mis datos personales según lo recogido en la hoja de información al paciente que me ha sido entregada.
- Apruebo que la información derivada de este caso pueda ser utilizada en publicaciones que resulten de este estudio, sin que se revele mi identidad personal en modo alguno.
- He sido informado/a de que mis datos personales serán protegidos, y que

los resultados de mi evaluación personal serán estrictamente confidenciales.  
He recibido una copia firmada de este formulario de consentimiento.

Firma: .....  
.....

Fecha:

**- Declaración del médico de que ha informado debidamente al paciente:**

He explicado al paciente nombrado anteriormente la naturaleza de este estudio.  
El paciente comprende los detalles relevantes y la naturaleza del estudio, así  
como los riesgos y los beneficios derivados de su participación.

Dr./a .....  
.....

Colegiado

nº

Firma: .....  
.....

Fecha:

**- Revocación del consentimiento:**

D/Dña.....  
..., revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado.

Firma: .....

Fecha: .....

### ANEXO III. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS “SÍNDROME POSTUCI EN PACIENTE CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2”

IDENTIFICACIÓN DEL  
PACIENTE

L-NNNN-NN-NN-NN

#### ANAMNESIS:

Nuevas patologías tras infección por COVID:

Nuevos tratamientos tras infección por COVID:

Valorar la presencia de:

#### 1) DISAUTONOMÍA CON SÍNDROME DE TAQUICARDIA ORTOSTÁTICA:

Incremento de la frecuencia cardiaca > 30 lpm en los primeros 20 minutos tras pasar de decúbito a bipedestación. Asocia:

- Intolerancia al ejercicio.
- Molestias torácicas
- Palpitaciones.
- Disautonomía: dermatografismo, diarrea, temblor o enrojecimiento facial.

Si presencia de al menos 2, valorar la taquicardia ortostática haciendo al paciente que se ponga de pie.

#### 2) MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS Y OTRAS.

- Cefalea.
  - Continua, holocraneal y sin cortejo
  - Otras características
- Astenia.
- Anosmia.
- Ageusia/disgeusia
- Alteraciones cognitivas (niebla mental: alteraciones en la memoria, problemas para denominar, alteraciones ejecutivas).
- Inestabilidad marcha.
- Estrés.



- Depresión.
- Ansiedad.
- Alteración del sueño.
- Disfunción sexual

### **3) MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS**

- Artralgias, mialgias, calambres y contracturas musculares.
- Fatiga
- Debilidad muscular.

#### **Capacidad funcional motora:**

- Calidad de vida
- Movilidad: camina
  - Independiente
  - Con asistencia.
  - Con ayudas técnicas
  - Silla de ruedas
- Actividades para la vida diaria:
  - Independiente.
  - Ayuda para ir al baño
  - Ayuda para el aseo.
  - Otros:
- Reincorporación laboral (días-meses):
  - Sí
  - No
  - Parado antes de ingreso en UCI
  - Jubilado
- Dinamometría:
  - Fuerza puño derecho.
  - Fuerza puño izquierdo.

## ANEXO IV. PRUEBAS FUNCIONALES: TEST DE LA MARCHA 6 MINUTOS (valoración de la capacidad física y el estado funcional de los pacientes).

El paciente caminará lo más rápido que pueda y, durante 6 minutos, por el pasillo desde la salida de secretaría hasta la puerta de quirófano (30 m aproximadamente). Según la velocidad a la cual camina se determinarán los metros recorridos.

### Material:

- Escala de Borg.
- Cronómetro (reloj).
- Pulsioxímetro y esfigmomanómetro.

**Figura 1. Escala de Borg**

Nada	0
Muy, muy ligero	0.5
Muy ligero	1
Ligero	2
Moderado	3
Algo intensa	4
Intensa	5
Muy intensa	6
	7
	8
Muy, muy intensa	9
Máxima	10

Instrucciones para evaluar la Escala de Borg.  
Previo a realizar la prueba deberá mostrar y explicar al paciente la escala de BORG, haciendo hincapié que deberá reportar un valor (de preferencia numérico) para «DISNEA» y otro para «FATIGA». Una vez hecha la demostración solicite al paciente que indique el valor en que se encuentra en este momento, con la siguiente frase: «Señale usted en este momento»  
¿Cuánto le falta el aire?  
¿El grado de cansancio en las piernas?

### Procedimiento:

1. Calcular y registrar la frecuencia cardíaca máxima esperada con la fórmula (220-edad del paciente).
2. Medir la presión arterial y registrar los valores basales.
3. Solicitar al paciente que permanezca en posición sedente al menos 15 minutos antes de la prueba (durante este tiempo realizaremos la anamnesis y resto de entrevista).

4. Colocar el oxímetro de pulso y registrar la SpO<sub>2</sub> y la frecuencia cardíaca en reposo y registrar los valores basales.
5. Verificar que el contador de vueltas se encuentre en cero y el cronómetro programado para seis minutos.
6. Explicar al paciente en qué consiste la Escala de Borg y registrar el valor basal (**figura 1**).
7. Leer textualmente las instrucciones al paciente (no agregar oraciones o eliminar palabras); mostrar por escrito a aquellos pacientes con audición disminuida:
8. Leer textualmente al paciente: **«El objetivo de esta prueba es caminar tanto como sea posible durante 6 minutos. Usted va a caminar de ida y de regreso en este pasillo tantas veces como le sea posible en seis minutos. Yo le avisaré el paso de cada minuto y después, al minuto 6, le pediré que se detenga donde se encuentre. Seis minutos es un tiempo largo para caminar, así que usted estará esforzándose. Le está permitido caminar más lento, detenerse y descansar si es necesario, pero por favor vuelva a caminar tan pronto como le sea posible. Usted va a caminar de un cono al otro sin detenerse, debe dar la vuelta rápidamente para continuar con su caminata. Yo le voy a mostrar cómo lo debe hacer, por favor observe cómo doy la vuelta sin detenerme y sin dudar.»**
9. Hacer una demostración dando la vuelta usted mismo empezando en la línea de inicio.
10. Continuar leyendo: «Recuerde que el objetivo es caminar tanto como sea posible durante 6 minutos, pero no corra o trote. Cuando el tiempo haya transcurrido le pediré que se detenga. Quiero que se detenga justo donde se encuentre y yo iré por usted. ¿Tiene alguna duda?»



### Inicio de la prueba

1. Colocar al paciente en la línea de inicio e indicar «Comience».
2. Iniciar el cronómetro tan pronto como el paciente empiece a caminar.
3. Observar al paciente atentamente.
4. No caminar con el paciente o atrás de él.
5. Registrar en la hoja saturación de oxígeno y frecuencia cardíaca cada vuelta.
6. Usar un tono de voz uniforme cuando diga las siguientes frases de estimulación:
  - a. Después de 1 minuto diga al paciente: «Va muy bien, le quedan 5 minutos.»
  - b. Al completar el minuto 2 diga: «Va muy bien, le quedan 4 minutos.»
  - c. Al minuto 3 diga al paciente: «Va muy bien, le quedan 3 minutos.»
  - d. Al minuto 4 diga al paciente: «Va muy bien, le quedan sólo 2 minutos.»
  - e. Al minuto 5 diga al paciente: «Va muy bien, le queda sólo 1 minuto más.»
  - f. Cuando complete 6 minutos diga al paciente: «Deténgase donde está.»

7. Si el paciente se detiene durante la prueba estimular cada 30 segundos diciéndole: «Por favor reinicie su caminata en cuanto le sea posible.» Registrar el tiempo en el que se detiene y en el que reinicia la caminata. Si el paciente se niega a continuar o usted considera que ya no debe seguir realizando la prueba, acercarse a una silla y anotar las razones para detener la caminata.
8. Las siguientes son indicaciones para interrumpir inmediatamente la prueba. En tal caso, se debe acercarse a una silla y anotar en la hoja de trabajo los metros caminados, el minuto en que se detuvo y las razones para detenerla. Avisar inmediatamente al resto de personal médico si:
  - a. Dolor torácico.
  - b. Disnea intolerable.
  - c. Marcha titubeante.
  - d. Sudoración, palidez.
  - e. Calambres en miembros pélvicos.
  - f. Palidez o apariencia de desvanecimiento inminente.
  - g. Que el paciente lo solicite.
  - h. Oximetría de pulso < 92%.
9. Al completar 6 minutos y el paciente se haya detenido, se debe acercarse a una silla e indicarle que se siente; se debe registrar cuanto antes la saturación de oxígeno, frecuencia cardíaca, presión arterial, disnea y fatiga (Escala de Borg). Estos parámetros se deben registrar también después de uno, tres y cinco minutos de haber concluido la caminata.
10. Marcar el punto donde el paciente se detuvo.
11. Registrar el número de vueltas marcadas en el contador, así como los metros recorridos al final (en la última vuelta parcial).
12. Calcular la distancia total caminada.
13. Anotar los metros caminados, redondeando al metro más cercano.
14. Felicitar al paciente por el esfuerzo realizado.
15. Calcular el porcentaje alcanzado de la frecuencia cardíaca máxima para el paciente.

16. Colocar al paciente en posición sedente 30 minutos y después repetir la prueba con la misma metodología. Es recomendable que la prueba se realice por duplicado con 30 minutos de diferencia. Queda a criterio del médico realizar una sola ocasión.

### Informe de los resultados

- Resultados de las variables medidas antes, durante y después de la PC6M (signos vitales, Escala de Borg, saturación de oxígeno).
- En caso de que el paciente haya presentado síntomas que obligaron a interrumpir la prueba se debe mencionar en el informe.
- El número de metros caminados. Si se realizan dos pruebas se suele reportar la prueba con la mayor cantidad de metros recorridos.
- Porcentaje (%) del predicho de los metros caminados, y en ese caso especificar la ecuación de referencia utilizada.
- Nadir de SpO2 durante la prueba. Indicador de gravedad y como índice para predecir mortalidad en pacientes con enfermedades intersticiales. Este nadir de SpO2 a menudo no ocurre al final de la PC6M.

**Tabla 3.** Ecuaciones de predicción de la prueba de caminata de 6 minutos en adultos.

Autor	Año	Edad	Género	n=	Ecuación PC6min
Enrigh P, <i>et al.</i> <sup>14</sup>	1998	40-80	Hombres	117	$(7.57 \times \text{estatura cm}) - (5.02 \times \text{edad años}) - (1.76 \times \text{peso kg}) - 309 \text{ m}$ $1.140 \text{ m} - (5.61 \times \text{BMI kg/m}^2) - (6.94 \times \text{edad})$
			Mujeres	173	$(2.11 \times \text{estatura cm}) - (5.78 \times \text{edad años}) - (2.29 \times \text{peso kg}) + 667 \text{ m}$ $1.017 \text{ m} - (6.24 \times \text{BMI kg/m}^2) - (5.83 \times \text{edad})$
Enrigh P, <i>et al.</i> <sup>15</sup>	2003	> 70	Hombres	315	$510 + (2.2 \times \text{estatura cm}) - (0.93 \times \text{peso kg}) - (5.3 \times \text{edad años})$
			Mujeres	437	$493 + (2.2 \times \text{estatura cm}) - (0.93 \times \text{peso kg}) - (5.3 \times \text{edad años})$
Troosters T, <i>et al.</i> <sup>16</sup>	1999	50-85	Hombres	30	$218 (5.14 \times \text{estatura (cm)} - 532 \times \text{edad (años)} - [(1.80 \times \text{Peso kg}) + (51.31 \times \text{Sexo})])$ (hombres: 1, mujeres: 0)
			Mujeres	23	
Gibbons W, <i>et al.</i> <sup>17</sup>	2001	20-80	Hombres	41	$686.8 - (2.29 \times \text{edad años}) - (74.7 \times \text{sexo})$ (hombres: 0, mujeres: 1)
			Mujeres	38	
Casanova C, <i>et al.</i> <sup>18</sup>	2011	40-80	Hombres	238	$361 - (\text{edad años} \times 4) + (\text{estatura cm} \times 2) + (3 \times \text{FCmax/FCmax\%pred}) - (\text{peso kg} \times 1.5)$ $361 - (\text{edad años} \times 4) + (\text{estatura cm} \times 2) + (3 \times \text{FCmax/FCmax\%pred}) - (\text{peso kg} \times 1.5) - 30$
			Mujeres	206	

	FC	SatO <sub>2</sub> tc	Borg disnea	Borg fatiga	TA
Reposo					
Vuelta 1					
Vuelta 2					
Vuelta 3					
Vuelta 4					
Vuelta 5					
Vuelta 6					
Vuelta 7					
Vuelta 8					
Vuelta 9					
Vuelta 10					
Vuelta 11					
Vuelta 12					

	FC	SatO <sub>2</sub> tc	Borg disnea	Borg fatiga	TA
Final					
Minuto 1					
Minuto 3					
Minuto 5					

Distancia (metros):

Se detuvo:

- Sí
- No

Motivo:

Mareo

Disnea

Dolor

Angina

Otro



## **ANEXO V. TEST TIMED UP AND GO** (valoración de problemas de equilibrio).

El paciente se levanta de una silla con reposabrazos, camina 3 metros, gira sobre sí mismo, hacia la derecha, retrocede los tres metros y vuelve a sentarse. Posteriormente se repite con el giro hacia la izquierda. El médico cronometra el tiempo que precisa para realizar la prueba:

- Si  $\leq 10$  segundos: Normal. Movilidad independiente
- Si  $\leq 20$  segundos: mayormente independiente, puede salir solo, móvil sin ayuda a la marcha
- Si  $\leq 30$  segundos: Movilidad reducida, no puede salir solo, requiere ayuda para caminar.

Aquellos que obtienen una puntuación  $\geq 14$  segundos alto riesgo de caídas

Para que la sistemática quede clara al paciente, la prueba se realizará al menos en dos ocasiones hasta que quede clara.

**ANEXO VI. INVENTARIO DE ANSIEDAD DE BECK (BAI)** (valoración del grado de ansiedad).

Cada ítem se valora de 0 a 3 puntos, con una puntuación total cuyo rango es de 0 a 63 puntos. Categorías:

- 0-7: normal
- 8-15: leve
- 16-25: moderada.
- 26-63: grave

Lea cada uno de los ítems atentamente, e indique cuanto le ha afectado en la última semana

		En absoluto	De forma leve	De forma moderada	De forma severa
		0	1	2	3
1	Torpe o entumecido				
2	Acalorado				
3	Con temblor en las piernas				
4	Incapaz de relajarse				
5	Con temor a que ocurra lo peor				
6	Mareado, o que se le va la cabeza				
7	Con latidos del corazón fuertes y acelerados				
8	Inestable				
9	Atemorizado o asustado				
10	Nervioso				
		En absoluto	De forma leve	De forma moderada	De forma severa

11	Con sensación de bloqueo				
12	Con temblores en las manos				
13	Inquieto, inseguro				
14	Con miedo a perder el control				
15	Con sensación de ahogo				
16	Con temor a morir				
17	Con miedo				
18	Con problemas digestivos				
19	Con devanecimientos				
20	Con rubor facial				
		En absoluto	De forma leve	De forma moderada	De forma severa
21	Con sudores, fríos o calientes				
	PUNTUACIÓN TOTAL				

## **ANEXO VII. ESCALA DE GRAVEDAD DE SÍNTOMAS DEL TRASTORNO DE ESTRÉS POSTRAUMÁTICO (TEPT).**

Entrevista estructurada que consta de 30 ítems y sirve para evaluar la gravedad de los síntomas de este cuadro clínico.

Trastorno del estrés posttraumático: SÍ NO

Se requiere la presencia de un síntoma en el apartado A, de tres en el B y de dos en el C.

Colocar en cada frase la puntuación de 0 a 3 según la frecuencia e intensidad del síntoma:

- 0: Nada
- 1: Una vez por semana o menos/poco
- 2: De 2 a 4 veces por semana/bastante
- 3: 5 ó más veces por semana/mucho

### **A) REEXPERIMENTACIÓN**

1. ¿Tiene recuerdos desagradables o recurrentes de su ingreso en la UCI, incluyendo imágenes, pensamientos o percepciones?
2. ¿Tiene sueños desagradables y repetitivos en relación a dicho ingreso?
3. ¿Realiza conductas o experimenta sentimientos que aparecen como si estuviera ocurriendo de nuevo?
4. ¿Sufre un malestar psicológico intenso al exponerse a estímulos internos o externos que simbolizan o recuerdan algún aspecto en relación al ingreso en UCI?
5. ¿Experimenta una reactividad fisiológica al exponerse a estímulos internos o externos que simbolizan o recuerdan algún aspecto en relación al ingreso en UCI?

**PUNTUACIÓN TOTAL SÍNTOMAS REEXPERIMENTACIÓN (0-15):**

(Puntuación de corte 5)

## **B)EVITACIÓN**

1. ¿Se ve obligado a realizar esfuerzos para ahuyentar pensamientos, sentimientos o conversaciones asociadas al ingreso en UCI?
2. ¿Tiene que esforzarse para evitar actividades, lugares o personas que evocan el recuerdo del ingreso en UCI?
3. ¿Se siente incapaz de recordar alguno de los aspectos importantes de dicho ingreso?
4. ¿Observa una disminución marcada de interés por las cosas o de la participación en actividades importantes o significativas?
5. ¿Experimenta una sensación de distanciamiento o de extrañeza respecto a los demás?
6. ¿Se siente limitado en la capacidad afectiva?
7. ¿Nota que los planes o esperanzas de futuro han cambiado negativamente como de su paso por la UCI?

PUNTUACIÓN TOTAL SÍNTOMAS DE EVITACIÓN (1-15):

(Puntuación de corte 6)

## **C)AUMENTO DE LA ACTIVACIÓN**

1. ¿Siente dificultad para conciliar o mantener el sueño?
2. ¿Está irritable o tiene explosiones de ira?
3. ¿Tiene dificultades de concentración?
4. ¿Está usted excesivamente alerta desde su ingreso en UCI?
5. ¿Se sobresalta o se alarma más fácilmente desde que estuvo ingresado en la UCI?

PUNTUACIÓN TOTAL SÍNTOMAS DE ACTIVACIÓN (0-15):

(Puntuación de corte 4)

**PUNTUACIÓN TOTAL DE LA GRAVEDAD DE TEPT (0-51):**

Escala complementaria: MANIFESTACIONES SOMÁTICAS DE LA ANSIEDAD

(de 0 a 3):

- Respiración entrecortada o sensación de ahogo.
- Dolores de cabeza:
- Palpitaciones/taquicardia:
- Dolor/malestar torácico:
- Sudoración:
- Mareos, sensación de inestabilidad o desmayo:
- Náuseas o malestar abdominal:
- Sensación de extrañeza o de irrealidad.
- Entumecimiento o sensación de parestesias.
- Sofocos o escalofríos:
- Temblores o estremecimientos:
- Miedo a morir:
- Miedo a volverse loco o a perder el control:

TRASTORNO DE ESTRÉS POSTRAUMÁTICO:

- Sí: Se trata de un trastorno crónico por haber pasado 3 meses desde el evento
- NO
- El paciente refiere haberlo presentado hace un tiempo, aunque no ahora

## ANEXO VIII. ENTREVISTA CON CUIDADOR PRINCIPAL: ESCALA DE ZARIT.

A continuación, se presenta una lista de afirmaciones, en las cuales se refleja cómo se sienten a veces las personas que cuidan a otra persona. Después de leer cada afirmación debe indicar con qué frecuencia se siente usted, así, nunca, raramente, algunas veces, bastante a menudo y casi siempre. A la hora de responder piense que no existen respuestas acertadas o equivocadas, sino tan solo su experiencia.

- 0 = nunca.
- 1 = rara vez.
- 2 = algunas veces.
- 3 = bastantes veces.
- 4 = casi siempre.

### Interpretación:

- 22 -46: No hay sobrecarga.
- 47 -55: Sobrecarga Leve.
- 56 -110: Sobrecarga Intensa.

1	¿Piensa que su familiar le pide más ayuda de la que realmente necesita?	
2	¿Piensa que debido al tiempo que dedica a su familiar no tiene suficiente tiempo para Vd.?	
3	¿Se siente agobiado por intentar compatibilizar el cuidado de su familiar con otras responsabilidades (trabajo, familia)?	
4	¿Siente vergüenza por la conducta de su familiar?	
5	¿Se siente enfadado cuando está cerca de su familiar?	
6	¿Piensa que el cuidar de su familiar afecta negativamente la relación que usted tiene con otros miembros de su familia?	
7	¿Tiene miedo por el futuro de su familiar?	

8	¿Piensa que su familiar depende de Vd.?	
9	¿Se siente tenso cuando está cerca de su familiar?	
10	¿Piensa que su salud ha empeorado debido a tener que cuidar de su familiar?	
11	¿Piensa que no tiene tanta intimidad como le gustaría debido a tener que cuidar de su familiar?	
12	¿Piensa que su vida social se ha visto afectada negativamente por tener que cuidar a su familiar?	
13	¿Se siente incómodo por distanciarse de sus amistades debido a tener que cuidar de su familiar?	
14	¿Piensa que su familiar le considera a usted la única persona que le puede cuidar?	
15	¿Piensa que no tiene suficientes ingresos económicos para los gastos de cuidar a su familiar, además de sus otros gastos?	
16	¿Piensa que no será capaz de cuidar a su familiar por mucho más tiempo?	
17	¿Siente que ha perdido el control de su vida desde que comenzó la enfermedad de su familiar?	
18	¿Desearía poder dejar el cuidado de su familiar a otra persona?	
19	¿Se siente indeciso sobre qué hacer con su familiar?	
20	¿Piensa que debería hacer más por su familiar?	
21	¿Piensa que podría cuidar mejor a su familiar?	
22	Globalmente, ¿qué grado de "carga" experimenta por el hecho de cuidar a tu familiar?	
	PUNTUACIÓN	



## **ANEXO IX. INFORME COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm) HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓ.**

Doña Berta Claramonte Clausell, secretaria del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital General Universitario de Castelló,

### **CERTIFICA**

**Que el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓ, tras evaluar las aclaraciones solicitadas en su reunión del día 28 de febrero, acta 2/2022 a D<sup>a</sup> M. Lidón Mateu del Proyecto de Investigación: Evaluación de la prevalencia de síntomas y calidad de vida en pacientes con infección respiratoria por Covid-19 año de ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos. Protocolo Versión 1, 7 de febrero de 2022. HIP/CI versión 2.0, 4 noviembre 2022.**

Investigadora Principal: Dra. M. Lidón Mateu Campos  
Servicio: Unidad de Medicina Intensiva Hospital General Universitario de

Castellón Y teniendo en consideración las siguientes cuestiones:

1. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del investigador y sus colaboradores.
2. Cuestiones relacionadas con la idoneidad de las instalaciones.
3. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se consideran justificados los riesgos y las molestias previsibles para el sujeto.
4. Consideraciones generales del estudio.

### **EMITE UN INFORME FAVORABLE**

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

<b>Presidente</b>	<b>D. Mario Ferrer Vázquez</b> Facultativo Especialista Pediatría
<b>Vicepresidente</b>	<b>D. Raimundo García Boyero</b> Jefe Sección Servicio de Hematología
<b>Secretaria</b>	<b>D<sup>a</sup> Berta Claramonte Clausell</b> Facultativo Especialista Neurología
<b>Vocales</b>	<b>D<sup>a</sup> Amparo Andrés Pruñonosa</b> Graduada en Enfermería
	<b>D. Manuel Batalla Sales</b> Facultativo Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria
	<b>D. José Vicente Castelló Carrascosa</b> Facultativo Especialista Alergología

**D. Juan Vicente Esplugues Mota**

Farmacólogo Clínico

**D. Raúl Ferrando Piqueres**

Jefe Servicio de Farmacia

**D. Jesús Lucas García**

Facultativo Especialista Pediatría

**D<sup>a</sup> M. Lidón Mateu Campos**

Facultativo Especialista de Medicina Intensiva

**D<sup>a</sup> Maria Teresa Pitarch Saborit**

Miembro lego

**D<sup>a</sup> Ana Sánchez Llopis**

Facultativo Especialista en Urología

**D. Carlos J. Soriano Navarro**

Facultativo Especialista Cardiología

**D. Juan Francisco Tosca Flores**

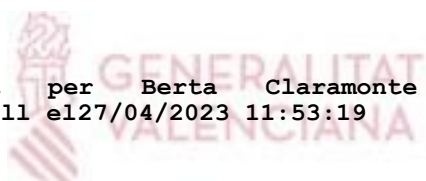
Licenciado en Medicina y Cirugía. Experto en BPC

Que en dicha reunión del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos se cumplió el quórum preceptivo legalmente

Que en el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo que firmo en Castellón a,

Firmat per Berta Claramonte  
Clausell e127/04/2023 11:53:19



Secretaria Técnica del CEIm Hospital General Unversitario de Castellón

Avgda. Benicàssim, s/n 12004 Castelló - Tel. (+34) 964 725 000 -  
[www.castello.san.gva.es](http://www.castello.san.gva.es)